



भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण
EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (i)
PART II—Section 3—Sub-section (i)

प्राधिकार से प्रकाशित
PUBLISHED BY AUTHORITY

सं. 413]

नई दिल्ली, बृहस्पतिवार, अगस्त 28, 2003/भाद्र 6, 1925

No. 413]

NEW DELHI, THURSDAY, AUGUST 28, 2003/BHADRA 6, 1925

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य विभाग)

अधिसूचना

नई दिल्ली, 28 अगस्त, 2003

सा.का.नि. 694(अ).—ओषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का निम्नलिखित प्रारूप, जिसे केन्द्रीय सरकार, ओषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और धारा 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए, ओषधि तकनीकी संलाहकार बोर्ड से परामर्श करने के पश्चात् बनाना चाहती है, उक्त धाराओं की अपेक्षानुसार उन सभी व्यक्तियों की, जिनके उनसे प्रभावित होने की संभावना है, जानकारी के लिए प्रकाशित किया जाता है और यह सूचना दी जाती है कि उक्त प्रारूप नियमों पर उस तारीख से, जिसको उस राजपत्र की, जिसमें इस अधिसूचना को प्रकाशित किया जाता है, प्रतियां जनता को उपलब्ध करा दी जाती हैं, पैंतालीस दिन की समाप्ति के पश्चात् विचार किया जाएगा।

आक्षेप और सुझाव सचिव, स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय, भारत सरकार, निर्माण भवन, नई दिल्ली - 110001 को भेजे जा सकते हैं।

ऐसे किन्हीं आक्षेपों और सुझावों पर, जो इस प्रकार विनिर्दिष्ट की गई अवधि की समाप्ति से पूर्व उक्त नियमों की बाबत किसी व्यक्ति से प्राप्त हों, केन्द्रीय सरकार द्वारा विचार किया जाएगा।

प्रारूप नियम

1. (1) इन नियमों का संक्षिप्त नाम ओषधि और प्रसाधन सामग्री (संशोधन) नियम, 2003 है।

(2) ये राजपत्र में प्रकाशित होंगे।

2. ओषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 की अनुसूची 'म' के स्थान पर निम्नलिखित अनुसूची रखी जाएगी, अर्थात् :-

अनुसूची म

[नियम 122-क, 122-ख, 122-घ, 122-ड, देखें]

भारत में विपणन (मार्केटिंग) किए जाने हेतु नए ओषधों (ड्रग्स) के लाक्षणिक (क्लीनिकल) परीक्षण, आयात और/या उनका विनिर्माण करने के लिए अनुमति लेने हेतु अपेक्षाएं तथा दिशा-निर्देश

भारत में विपणन किए जाने हेतु नए ओषधों के लाक्षणिक (क्लीनिकल) परीक्षण करने अथवा उनका आयात और/अथवा विनिर्माण करने के लिए आवेदन नीचे बताए गए दिशा-निर्देशों के अनुसार डाटा सहित, प्ररूप 44 में किया जाना चाहिए :-

1. परिशिष्ट I, मद 2 में विहित किए गए अनुसार, रासायनिक और भेषजीय (फार्मस्यूटिकल) जानकारी।
2. परिशिष्ट I, मद 3 में और परिशिष्ट II में विहित किए गए अनुसार, जन्तु के ओषध विज्ञान संबंधी आंकड़े।
 - 2.1 विशिष्ट ओषधि विज्ञान कार्य वे हैं, जिनमें मनुष्यों के लिए उपचार की संभावनाएं मौजूद हों। प्रयोग किए गए जानवरों के माडलों तथा जातियों के अनुसार इनका वर्णन किया जाना चाहिए। जहां कहीं संभव हो, खुराक-प्रतिक्रिया संबंध और ई डी 50 प्रस्तुत किए जाने चाहिए। कार्यविधि को समझाने हेतु किए गए विशेष अध्ययनों का भी वर्णन किया जाना चाहिए। (परिशिष्ट II देखें)
 - 2.2 परिशिष्ट I, मद 3 और परिशिष्ट II, मद 1.2 में विहित किए गए अनुसार सामान्य ओषध विज्ञान कार्य।
 - 2.3 विहित किए गए अनुसार परीक्षण पदार्थ के अवशोषण, वितरण, उपपाचन और मल उत्सर्जन संबंधी आंकड़े उपलब्ध कराए जाने चाहिए। जहां कहीं संभव हो, ओषध प्रभावों का प्लाज्मा ओषध संकेन्द्रणों से सहसंबंध स्थापित किया जाना चाहिए। ओषध-गति की आंकड़े (परिशिष्ट I, मद 3.5 देखें)
3. परिशिष्ट II में विहित किए गए अनुसार, जन्तु के विष-विज्ञान संबंधी आंकड़े प्रस्तुत करना आवश्यक है
4. मानव/ लाक्षणिक भेषज विज्ञान
 - 4.1. लाक्षणिक परीक्षण

लाक्षणिक परीक्षण, मानव विषय-वस्तुओं पर भेषजीय उत्पादों का एक व्यवस्थित अध्ययन होता है, ताकि उससे लाक्षणिक, ओषध विज्ञान संबंधी (इसमें ओषध-गतिकी और ओषध-क्रिया प्रभाव भी शामिल हैं) और/अथवा प्रतिकूल प्रभावों की खोज अथवा उनका सत्यापन किया जा सके, जिसका उद्देश्य इन उत्पादों के उपयोग में निहित सुरक्षा और/अथवा इनकी प्रभावोत्पादकता को तय करना होता है। इसके लिए कौन-कौन से आंकड़े आवश्यक हैं, यह इस बात पर निर्भर करता है कि नये ओषध प्रयोग का उद्देश्य क्या है। किसी लाक्षणिक परीक्षण को करने में शामिल होने वाले व्यक्तियों की संख्या व स्थान, अध्ययन के स्वरूप और उद्देश्य पर निर्भर करेंगे। सामान्यतया इन परीक्षणों को करने की अनुमति पूर्ववर्ती चरण (चरणों) में प्राप्त होने वाली सूचना पर विचार करके, चरणों में दी जाएगी।

भारत में आविष्कार किए गए नए ओषध पदार्थों के संबंध में, चरण I से लेकर चरण III तक लाक्षणिक परीक्षण भारत में ही किए जा सकते हैं और परिशिष्ट I की क्रमशः मद 5, 6 और 7 के तहत आंकड़े प्रस्तुत किए जाने चाहिए। सामान्यतः इन परीक्षणों को चलाने के लिए अनुमति चरणों में दी जाएगी, जिसके लिए पहले के चरण (णों) से प्राप्त आंकड़ों को ध्यान में रखा जाएगा।

भारत के अलावा अन्य देशों में आविष्कार किए गए नए ओषध पदार्थों के संबंध में, जैसा कि परिशिष्ट I की मद 5 के तहत आवश्यक है, आवेदन के साथ दूसरे देश (शो) से चरण I के आंकड़े प्रस्तुत किए जाने चाहिए। भारत से बाहर प्राप्त किए गए चरण I के आंकड़े लाइसेंसिकरण प्राधिकरण को प्रस्तुत कर दिए जाने के पश्चात्, उस ओषध के लिए विश्व में दूसरे परीक्षणों के साथ-साथ चरण II और चरण III के परीक्षणों की अनुमति दी जा सकती है। सभी दशाओं में, चरण III के परीक्षण, भारत में ओषधि के विपणन की अनुमति दिए जाने से पूर्व, भारत में ही किए जाने चाहिए।

लाक्षणिक परीक्षणों के लिए अनुमति : नए ओषध के साथ लाक्षणिक परीक्षण आरंभ के लिए, फार्म 44 में आवेदन देकर अनुमति प्राप्त की जा सकती है। यदि जांच, परीक्षण अथवा विश्लेषण के उद्देश्यों से अध्ययन-ओषध को आयात करने का इरादा हो, तो आवेदन फार्म 12 में दिया जाना चाहिए और फार्म 11 में एक लाइसेंस प्राप्त किया जाना चाहिए। (ओषधों के आयात हेतु लाइसेंस)।

किए जाने वाले लाक्षणिक परीक्षण के चरण की दृष्टि से उपयुक्त आंकड़े (परिशिष्ट I देखें) आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने चाहिए। अन्वेषक - ब्रॉशर, प्रस्तावित संलेख (प्रोटोकॉल) (परिशिष्ट X देखें), मामला अभिलेख फार्म, अध्ययन के विषय का जानकारीयुक्त सहमति - दस्तावेज (परिशिष्ट VI), अन्वेषक का वचन (परिशिष्ट IV) और यदि उपलब्ध हो, आचार समिति की स्वीकृति (परिशिष्ट V) भी आवेदन के साथ संलग्न होनी चाहिए। लाक्षणिक परीक्षण केवल तभी आरंभ किया जा सकता है, जब अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा अनुमति प्रदान कर दी गई हो और संबंधित आचार समिति (यों) ने स्वीकृति प्राप्त कर ली गई हो। किसी भी स्थान पर लाक्षणिक परीक्षण आरंभ करने से पूर्व, परिशिष्ट V में विहित किए गए अनुसार संबंधित संस्थागत आधार

समिति (गों) के अनुमोदन की सूचना अनुज्ञापन प्राधिकारी को दे दी जाए। ऐसे परीक्षण स्थान (नों) पर, जहां कोई आचार समिति नहीं है (हैं), दूसरे परीक्षण स्थान की आचार समिति द्वारा संलेख के लिए गए अनुमोदन को अथवा किसी स्वतंत्र आचार समिति द्वारा किए गए अनुमोदन (जो परिशिष्ट V के अनुसार गठित हो), को स्वीकार किया जा सकता है, बशर्ते, स्वीकृति देने वाली आचार समिति (यां) ऐसे परीक्षण स्थान (नों) पर-अध्ययन हेतु अपनी जिम्मेदारियां स्वीकार करने को तैयार हो (हों) और ऐसा (ऐसे) परीक्षण स्थान इस प्रकार की व्यवस्था को स्वीकार करने का (के) इच्छुक हो (हों)। सभी परीक्षण अन्वेषकों के पास उचित चिकित्सा अर्हताएं तथा सुसंगत अनुभव होना चाहिए और उन अन्वेषण तथा उपचार सुविधाओं तक उनकी पहुंच होनी चाहिए, जो प्रस्तावित परीक्षण संलेख की दृष्टि से सुसंगत हों। यदि अन्वेषण स्थल पर उपलब्ध प्रयोगशाला अथवा सुविधा से भिन्न किसी अन्य प्रयोगशाला अथवा सुविधा की (चाहे वह भारत में हों अथवा देश के बाहर) सेवाएं ली जानी हों, तो उसका (उनके) नाम और पता (ते) तथा उपयोग की जाने वाली विशिष्ट सेवाओं का उल्लेख, संलेख में किया जाना चाहिए ताकि ऐसी प्रयोगशाला (ओं) और / अथवा सुविधा (ओं) को लाक्षणिक परीक्षण से संबंधित नमूने भेजे जाने हेतु अनुज्ञापन प्राधिकारी की अनुमति प्राप्त की जा सके।

किसी लाक्षणिक परीक्षण को आरंभ करने से पूर्व अथवा उसके प्रक्रम के दौरान, संलेख में संशोधन करना आवश्यक हो सकता है। ऐसे सभी संशोधनों के बारे में, अध्ययन हेतु स्वीकृति प्रदान करने वाली आचार समिति का अनुमोदन प्राप्त करने के पश्चात् लिखित रूप में अनुज्ञापन प्राधिकारी को सूचित किया जाना चाहिए। आचार समिति के पूर्व लिखित अनुमोदन के बिना संलेख से किसी भी विचलन अथवा उसमें परिवर्तन को क्रियान्वित नहीं किया जाना चाहिए, सिवाए ऐसे मामलों के, जहाँ परीक्षण विषय (विषयों) को होने वाले खतरों को समाप्त किया जाना हो अथवा जब परिवर्तन (नों) में केवल परीक्षण के समर-तंत्र (लॉजिस्टिक्स) संबंधी अथवा प्रशासनिक पहलू ही शामिल हो/हों। ऐसे सभी अपवादों के बारे में तुरंत और अनिवार्य रूप से आचार समिति तथा अनुज्ञापन प्राधिकारी को सूचना दी जानी चाहिए।

उपचारात्मक तत्वों की प्रकृति तथा सुरक्षा और प्रभावोत्पादकता मूल्यांकन के मौजूदा दृष्टांतों के आधार पर - प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़ों पर मामला-दर-मामला आधार पर विचार किया जाएगा। इसी प्रकार, जीवन को खतरे में डालने वाले / गंभीर रोगों अथवा भारतीय स्वास्थ्य परिदृश्य के हिसाब से विशेष महत्व वाले रोगों में सुझाए गए भेषजों के लिए, ओषधों का विकास कार्य शीघ्र निपटाने और उसे आदर्शतम बनाने की दृष्टि से - विषाक्तता तथा लाक्षणिक आंकड़ों की आवश्यकता के बारे में मामला-दर-मामला आधार पर विनिश्चय किया जाएगा। ऐसे मामलों में विशेष अध्ययनों को संक्षिप्त, आरथगित किया जा सकता है अथवा उन्हें छोड़ा जा सकता है, जैसा भी अनुज्ञापन प्राधिकारी उचित समझे।

प्रायोजक के उत्तरदायित्व : लाक्षणिक परीक्षण का प्रायोजक उत्तरदायी गुणवत्ता आश्वासन और गुणवत्ता नियंत्रण प्रणालियों के कार्यान्वयन व उनके रख-रखाव के लिए है, ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि संलेख के अनुसार तथा केंद्रीय मानक नियंत्रण संगठन, स्वास्थ्य सेवा महानिदेशालय, भारत सरकार द्वारा जारी किए गए उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय दिशा-निर्देशों (गुड क्लिनिकल प्रैक्टिस गाइडलाइन्स) का अनुपालन करते हुए लाक्षणिक परीक्षण चलाया जाए, आंकड़े एकत्र किए जाएं, उनका दस्तावेजीकरण (रिकार्ड) किया जाए एवं उनके बारे में सूचना दी जाए।

प्रायोजकों से, विहित की गई अवधियों पर लाक्षणिक परीक्षण की स्थिति-रिपोर्ट अनुज्ञापन प्राधिकारी को प्रस्तुत करने की अपेक्षा की गई है। यदि किसी परीक्षण को पूरा करने से पहले ही समाप्त कर दिया जाता है, तो अध्ययन को समय से पहले समाप्त करने के कारणों के बारे में सूचना दी जानी चाहिए। लाक्षणिक परीक्षण के दौरान घटित किसी गंभीर प्रतिकूल घटना की प्रायोजक द्वारा शीघ्रता से (14 कैलेंडर दिवसों के भीतर) अनुज्ञापन प्राधिकारी को तथा अध्ययन में शामिल दूसरे अन्वेषक (कों) को सूचना दी जानी चाहिए (परिशिष्ट XI देखें)। 'गंभीर प्रतिकूल घटना' की परिभाषा उक्त 'उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय दिशा-निर्देशों' में दी गई है।

अन्वेषक (कों) के उत्तरदायित्व :

अन्वेषक, परीक्षण को संलेख तथा उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय दिशा-निर्देशों के अनुसार चलाने के लिए और साथ ही परिशिष्ट IV में दिए गए वचन का पालन करने के लिए भी उत्तरदायी होगा (होंगे)।

जानकारीयुक्त सहमति :

सभी परीक्षणों, में, प्रत्येक प्रयोग-वस्तु (सब्जेक्ट) से एक स्वतंत्र रूप से दी गई, जानकारीयुक्त, लिखित सहमति प्राप्त करना अपेक्षित है। अन्वेषक द्वारा अध्ययन के बारे में मौखिक रूप से तथा रोगी सूचना - पत्र का प्रयोग करते हुए जानकारी उपलब्ध कराना अनिवार्य है, और यह कार्य ऐसी भाषा में किया जाना चाहिए जो तकनीकी न हो तथा अध्ययन के विषय द्वारा समझी जा सके। एक 'जानकारीयुक्त सहमति' प्रारूप का प्रयोग करके विषय की सहमति लिखित रूप से प्राप्त करना अनिवार्य है। रोगी सूचना-पत्र तथा जानकारीयुक्त सहमति प्रारूप, दोनों ही, आचार समिति द्वारा अनुमोदित होने चाहिए तथा अनुज्ञापन प्राधिकारी को प्रस्तुत किए जाने चाहिए।

जहां विषय जानकारीयुक्त सहमति देने की दशा में नहीं है (कोई बेहोश व्यक्ति अथवा अवयस्क अथवा ऐसे व्यक्ति जो तीव्र मानसिक बीमारी अथवा निःशक्तता से ग्रस्त हों), वहां इसे किसी विधिक रूप से स्वीकार्य प्रतिनिधि से प्राप्त किया जा सकता है (विधिरूप से स्वीकार्य प्रतिनिधि ऐसा व्यक्ति है, जो भारत की विधि (विधियों) में उपबंधित किए गए अनुसार रोगी के लिए सहमति देने अथवा उसमें किसी हस्तक्षेप के लिए प्राधिकृत करने हेतु समर्थ है)।

यदि विषय अथवा उसका विधिक रूप से स्वीकार्य प्रतिनिधि लिखने/ पढ़ने में असमर्थ है - तो जानकारीयुक्त सहमति प्राप्त करने की संपूर्ण प्रक्रिया के दौरान एक निष्पक्ष साक्षी उपस्थित होना चाहिए और उसे अनिवार्यतः अपने हस्ताक्षर सहमति फार्म में करने चाहिए।

आचार समिति को, अध्ययन में भाग ले रहे सभी विषयों संवेदनशील व्यक्तियों के अधिकारों, सुरक्षा और तंदुरुस्ती को बचाने के लिए विशेष सावधानी बरतनी चाहिए और इनमें अधिक्रमिक (हाइराकीकल) संरचना वाले समूहों के सदस्य (कैदी, सशस्त्र सेनाओं के कर्मचारी, मेडिकल, नर्सिंग और फार्मसी शैक्षिक संस्थाओं के कर्मचारिवृद्ध और छात्र) भी शामिल हैं।

अध्ययन व्यक्तियों के जानकारीयुक्त सहमति दस्तावेज में शामिल किये जाने वाले आवश्यक तत्वों की एक जांच सूची तथा अध्ययन व्यक्ति के लिए जानकारीयुक्त सहमति फार्म का एक प्ररूप (फार्मेट) परिशिष्ट VI में दिए गए हैं।

4.1.1. चरण I (मानव औषध-विज्ञान) : इस चरण में अध्ययनों का उद्देश्य होता है मानव (मानवों) में एक अन्वेषण संबंधी नए औषध के आरंभिक प्रयोग द्वारा सुरक्षा और सहनशीलता का आकलन करना। आमतौर पर विकास के इस चरण में अध्ययनों का उद्देश्य गैर-उपचारात्मक होता है और ये अध्ययन स्वस्थ स्वयंसेवी व्यक्तियों अथवा कुछ विशेष प्रकार के रोगियों पर किए जा सकते हैं। सामान्यतः पर्याप्त विषाक्तता वाले औषधियों, उदाहरणार्थ, कोशिका-विषाक्त औषधियों, का अध्ययन रोगियों में किया जाता है। यद्यपि मानव औषध-विज्ञान संबंधी अध्ययनों की पहचान ख़ास तौर पर चरण I के साथ की जाती है, फिर भी नई औषध विकास योजना की दूसरी दशाओं में भी उनका सुझाव दिया जा सकता है।

चरण I में किए जाने वाले अध्ययनों में विशिष्ट रूप से निम्नलिखित पहलुओं में से कोई एक अथवा उनका संयोजन शामिल रहता है :

क) इसका आशय सामान्यतः बाद के लाक्षणिक अध्ययनों के लिए प्रत्याशित खुराक रेंज की सहनशीलता को जानना तथा उन खराब प्रतिक्रियाओं (रिएक्शन) की प्रकृति को जानना होता है, जिनकी आशा की जा सकती है। इन अध्ययनों में विशिष्ट रूप से एक और अनेक, दोनों प्रकार की खुराकें देना शामिल होता है।

ख) औषध-गतिकी, अर्थात्, किसी औषध के अवशोषण, वितरण, उपपाचन और मलोत्सर्जन का चरित्रांकन। यद्यपि ये अध्ययन संपूर्ण विकास योजना के दौरान जारी रहते हैं, उन्हें सूत्रीकरण विकास में समर्थन प्रदान करने तथा विभिन्न आयु वर्गों में औषध-गतिकी मानदंडों का पता लगाने हेतु किया जाना चाहिए ताकि खुराक की सिफारिशों का समर्थन दिया जा सके। आश्रित व्यक्तियों, जैसे कि खराब और हटाए गए अंगों (गुरदे और यकृत के असफल होने पर) वाले रोगी, वृद्ध, बच्चे, महिलाएं तथा जातिगत उप-समूहों के संबंध में औषध-गतिकी संबंधी जानकारी पर भी विचार किया जाना चाहिए।

ग) औषध-क्रिया : औषध तथा अध्ययन किए गए अंतः बिंदुओं के आधार पर स्वस्थ स्वयंसेवी व्यक्तियों अथवा लक्ष्य रोग वाले रोगियों में औषध-क्रिया संबंधी अध्ययन और प्रतिक्रियास्वरूप औषध रक्त स्तरों से संबंधित अध्ययन (औषध-गतिकी/ औषध - क्रिया अध्ययन) किए जा सकते हैं। यदि सक्रियता और संभावित प्रभावोत्पादकता के पक्के संकेत मौजूद हों, तो रोगियों से प्राप्त औषध-क्रिया आकड़ों से, बाद के अध्ययनों में लागू की जाने वाली खुराकों तथा खुराक पथ्यापथ्य नियमों (रेजीमेन) को जानने में सहायता मिल सकती है।

घ) औषध सक्रियता का शुरुआती माप : सक्रियता अथवा उपचारात्मक लाभों के आरंभिक अध्ययन, चरण I में एक गौण उद्देश्य के तौर पर चलाए जा सकते हैं। इस प्रकार के अध्ययन सामान्यतः बाद के चरणों में चलाए जाते हैं, किंतु ये तब उपयुक्त हो सकते हैं जब इस शुरुआती चरण में रोगियों में औषध प्रदर्शन की छोटी अवधि में औषध सक्रियता को सरलता से मापा जा सकता हो।

यह सिफारिश की जाती है कि चरण I के परीक्षण, लाक्षणिक औषध-विज्ञान में प्रशिक्षित अन्वेषकों द्वारा किए जाने चाहिए जिनकी उन सुविधाओं तक पहुंच हो, जो व्यक्तियों की निकट से निगरानी और देख-रेख करने के लिए आवश्यक हो।

4.1.2. चरण II (उपचारात्मक खोजी परीक्षण)

चरण II परीक्षणों का प्राथमिक उद्देश्य अध्ययन की दशा वाले रोगियों में किसी विशेष लक्षण अथवा लक्षणों के लिए किसी औषध की प्रभाविता का मूल्यांकन करना तथा साथ ही औषध से जुड़े सामान्य छोटी अवधि के अतिरिक्त प्रभावों और जोखिमों का पता लगाना है।

चरण II के अध्ययन विशिष्ट रूप से ऐसे रोगियों के समूह में किए जाने चाहिए जिनका चुनाव अपेक्षाकृत संकीर्ण मानदंडों के द्वारा किया गया हो जिससे उनका समूह अपेक्षाकृत रूप से सजातीय या समान हो जाए। इन अध्ययनों की बारीकी से निगरानी की जानी चाहिए। इस चरण का एक महत्वपूर्ण लक्ष्य है - चरण III के परीक्षणों के लिए खुराक (कों) तथा पथ्यापथ्य नियमों को तय करना। चरण II में प्रयोग की जाने वाली खुराकें सामान्यतः (लेकिन हमेशा नहीं), चरण I में उपयोग की जाने वाली सबसे बड़ी खुराकों से कम होती हैं। चरण II अध्ययनों के अतिरिक्त उद्देश्य हो सकते हैं - चरण II अथवा चरण III में आगे के अध्ययनों के लिए संभावित अध्ययन अंतः बिंदुओं, उपचारात्मक पथ्यापथ्य नियमों (जिनमें साथ-साथ चलने वाले इलाज भी शामिल हैं) और लक्ष्य जनसंख्याओं (उदाहरणार्थ, हल्का वायरस तीव्र रोग) का मूल्यांकन इन उद्देश्यों को खोजी विश्लेषणों, आंकड़ों के उप-समुच्चयों की जांच तथा परीक्षणों में अनेक अंतः बिंदुओं को शामिल करके प्राप्त किया जा सकता है।

यदि आवेदन, औषध के बहु-राष्ट्रीय लाक्षणिक विकास के भाग के तौर पर लाक्षणिक परीक्षण चलाने के लिए है, तो स्थानों तथा रोगियों की संख्या एवं इस प्रकार के परीक्षणों को भारत में किए जाने का औचित्य अनुज्ञापन प्राधिकारी को बताये जाने चाहिए।

4.1.3. चरण III (उपचारात्मक पुष्टिकारक परीक्षण)

चरण III अध्ययनों का मुख्य उद्देश्य होता है, उपचारात्मक लाभ (भों) का प्रदर्शन अथवा उनकी पुष्टि करना। चरण III में अध्ययन, चरण II में इकट्ठा किए गए इस प्रारंभिक प्रमाण की पुष्टि करने की दृष्टि से तैयार किए जाते हैं कि औषध आशयित निर्देशनों के अनुसार तथा प्राप्तकर्ता जनसमुदाय में उपयोग किए जाने की दृष्टि से सुरक्षित और प्रभावकारी है। इन अध्ययनों का आशय, विपणन के अनुमोदन हेतु उचित आधार उपलब्ध कराने का होना चाहिए। चरण III के अध्ययनों में खुराक-प्रतिक्रिया संबंध (खुराक, रक्त में औषध की सांद्रता और लाक्षणिक प्रतिक्रिया में संबंध), ज्यादा व्यापक जनसंख्या में औषध के उपयोग, रोग के विभिन्न चरणों में औषध के उपयोग, अथवा दूसरे औषध (धों) के साथ मिलाकर औषध की सुरक्षा और प्रभावोत्पादकता के बारे में और अधिक छान-बीन भी की जा सकती है।

जिन औषधों को लंबी अवधियों तक दिए जाने का विचार है, के संबंध में ऐसे परीक्षण, जिनमें लंबे समयों तक औषधों का सेवन करना पड़ता है, सामान्यतः चरण III में किए जाते हैं, यद्यपि उन्हें चरण II में शुरू किया जा सकता है। चरण III में किए जाने वाले ये अध्ययन, औषध के उपयोग हेतु उचित निर्देशनों को समर्थन प्रदान करने के लिए जरूरी जानकारी को पूरा करते हैं (निर्धारण संबंधी जानकारी)।

भारत से बाहर अनुमोदित किए गए नए औषधों के मामले में, चरण III के अध्ययन चलाए जाने की आवश्यकता होती है, जो प्राथमिक रूप से इसलिए किए जाते हैं कि निर्धारण जानकारी में की गई सिफारिश के अनुसार औषध का उपयोग करने पर, भारतीय रोगियों में उसकी सुरक्षा और प्रभावोत्पादकता से संबंधित साक्ष्य जुटाए जा सकें। वैकल्पिक रूप से, किसी नए औषध के प्रयोग के मामले में, जो भारत में स्वास्थ्य समस्या(ओं) की दृष्टि से महत्वपूर्ण रूप से प्रासंगिक हो, सिवाए उन औषधों के जिन्हें विश्व में कहीं भी अनुमोदित नहीं किया गया है, अनुज्ञापन प्राधिकारी के विवेक के आधार पर विपणन (मार्केटिंग) की अनुमति प्रदान की जा सकती है, बशर्ते आवेदक उस औषध के बारे में एक चरण - IV का अध्ययन चलाने के लिए सहमत हो, जो अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा अनुमोदित किए गए संलेख (प्रोटोकॉल) का उपयोग करके चलाया जाएगा।

यदि आवेदन, औषध के बहु-राष्ट्रीय लाक्षणिक विकास के भाग के तौर पर लाक्षणिक परीक्षण चलाने के लिए है, तो स्थानों तथा रोगियों की संख्या एवं इस प्रकार के परीक्षणों को भारत में किए जाने का औचित्य अनुज्ञापन प्राधिकारी को बताया जाना चाहिए।

4.1.4. चरण IV (विपणन - पश्चात् निगरानी)

चरण IV के अध्ययन वे सभी अध्ययन हैं (नियमित निगरानी को छोड़कर) जो औषध को स्वीकृति मिलने के बाद किए जाते हैं तथा स्वीकृत निर्देशन (नों) से संबंधित होते हैं। इन अध्ययनों का दायरा औषध में निहित सुरक्षा, उसकी प्रभावोत्पादकता और खुराक की परिभाषा के बारे में किए जाने वाले पूर्व-प्रदर्शन से भी आगे तक होता है। ये ऐसे अध्ययन हैं जिन्हें स्वीकृति प्राप्त करने की दृष्टि से आवश्यक नहीं समझा जाता है, किंतु ये प्रायः औषध के उपयोग को आदर्शतम बनाने की दृष्टि से महत्वपूर्ण होते हैं। ये किसी भी प्रकार के अध्ययन हो सकते हैं, किंतु इनमें वैद्य वैज्ञानिक उद्देश्य निहित होने चाहिए। आमतौर पर किए जाने वाले अध्ययनों में अतिरिक्त औषध-औषध परस्पर क्रिया(एँ), खुराक-प्रतिक्रिया अथवा सुरक्षा के अध्ययन तथा स्वीकृत निर्देशन (नों) के भीतर प्रयोग को समर्थन प्रदान करने के लिए तैयार किए गए अध्ययन शामिल हैं, उदाहरण के लिए, मृत्यु-दर/अस्वस्थता-दर, मरक-विज्ञान (महामारियों और उनके उपचार का अध्ययन) के अध्ययन, आदि।

4.1.5. विशेष अध्ययन :

जैव उपलब्धता (शरीर द्वारा औषध के तत्व को लेने की मात्रा व दर) अध्ययन

विश्व के दूसरे भागों में स्वीकृत किए गए तथा सुव्यवस्थित रूप से अवशोषित औषधों के मामले में, जहां कहीं संभव हो, उपलब्ध सूत्रीकरण के साथ जैव-समानता के अध्ययन चलाए जाने चाहिए। ये अध्ययन औषध देने हेतु समान बनाई गई दशाओं में किए जाने चाहिए। व्यवस्थित अवशोषण की सीमा से संबंधित आंकड़ों की आवश्यकता ऐसे सूत्रीकरणों के लिए हो सकती है जो व्यवस्थित अवशोषण के लिए तैयार किए गए सूत्रीकरणों के अलावा दूसरे प्रयोजनों हेतु तैयार किए गए हों।

जहां कहीं लागू हो, सभी नए औषध पदार्थों तथा व्यवस्थित अवशोषण हेतु दिए गए खुराक-स्वरूपों के लिए अनिवार्यतः जैव - उपलब्धता अध्ययन तैयार किए जाने चाहिए व चलाए जाने चाहिए। मुंह से औषध लेने के पश्चात्, अवशोषण पर भोजन के प्रभाव व मूल्यांकन किया जाना चाहिए, सिवाए उन औषधों के मामलों में जिनका देश से बाहर विपणन किए जाने हेतु पहले ही स्वीकृति दी जा चुकी है और जिनके संबंध में खाद्य अवशोषण आंकड़े प्रस्तुत कर दिए गए हैं। सभी मुंह से ली जाने वाली ठोस खुराकों के मामले में विलयन (घुलने) अध्ययनों के आंकड़े भी प्रस्तुत किए जाने चाहिए।

नए औषध उपयोग में प्रस्तुत किए गए विलयन और जैव उपलब्धता आंकड़ों में अनिवार्यतः ऐसी जानकारी उपलब्ध कराई जानी चाहिए, जिससे यह आश्वासन मिलता हो कि विपणन हेतु मांग किए गए सूत्रीकरण (नों) तथा उत्पाद के लाक्षणिक विकास के दौरान लाक्षणिक परीक्षणों में प्रयोग किए जाने वाले सूत्रीकरण (नों) में जैव-समानता है अथवा जिससे इन दो प्रकार के सूत्रीकरणों के बीच जैव-उपलब्धता तथा खुराक का सहसंबंध स्थापित होता हो। (परिशिष्ट I, मद 8.1, 8.2 और 8.3 देखें)।

नए औषध तथा इसके साथ-साथ प्रयोग की संभावना वाले औषधों के बीच परस्पर क्रिया के संबंध में आंवड़ों का अध्ययन किया जाना आवश्यक है और ये गैर-लाक्षणिक अध्ययनों से, यदि उपयुक्त हो, तो मानव अध्ययनों से प्रस्तुत किए जाने चाहिए।

विशेष जनसमुदाय :

यदि औषध के लाक्षणिक गुणों और इसके अनुमानित उपयोग पैटर्न की दृष्टि से प्रासंगिक हो, तो बच्चों, गर्भवती महिलाओं, नर्सिंग महिलाओं, वृद्ध रोगियों, ऐसे-रोगियों जिनके गुरदे अथवा अन्य अंग प्रणालियां फेल हो गई हों, तथा जो साथ-साथ कोई और विशिष्ट इलाज करवा रहे हों, के संबंध में औषध के उपयोग के समर्थन में जानकारी प्रस्तुत करना आवश्यक है। औषध उत्पाद के संबंध में किया गया कोई भी ऐसा दावा, जो इस अनुसूची से पहले की मदों के अधीन प्रस्तुत किए गए आंकड़ों पर आधारित न हो; अनुसूची की इस मद के अधीन शामिल अध्ययनों द्वारा समर्थित होना चाहिए। (परिशिष्ट I, मद 8.3 देखें)

जराचिकित्सा (वृद्धों की चिकित्सा)

चरण III लाक्षणिक परीक्षणों में (और प्रायोजक के विकल्प से चरण II परीक्षणों में) तर्कसंगत संख्या में वृद्ध रोगियों को शामिल किया जाना चाहिए, यदि

- जिस रोग का इलाज करने का विचार है, वह खासतौर पर बुढ़ापे से संबंधित रोग हो, अथवा
- जिस जनसमुदाय का इलाज किया जाना है, उसमें पर्याप्त संख्या में वृद्ध रोगियों के शामिल होने की बात मालूम हो, अथवा
- जब इस संभावना के विशिष्ट कारण मौजूद हों कि वृद्ध लोगों में सामान्यतः पाई जाने वाली दशाएं सामने आयेगी, अथवा
- जब यह संभावना हो कि नए औषध से गैर-वृद्ध रोगी की तुलना में वृद्ध रोगी द्वारा दिखाई जाने वाली प्रतिक्रिया में बदलाव आ सकता है (सुरक्षा और प्रभावोत्पादकता के संबंध में)।

बाल-चिकित्सा

नए औषध विकास कार्यक्रम में बाल-चिकित्सा संबंधी अध्ययनों का समय-निर्धारण औषधीय उत्पाद, उपचार वी जा रही बीमारी के स्वरूप, सुरक्षा संबंधी तर्क, तथा उपलब्ध उपचारों की प्रभावोत्पादकता तथा सुरक्षा पर निर्भर करेगा। जिसे औषध का बच्चों में उपयोग किए जाने की उम्मीद हो, उसके लिए मूल्यांकन उपयुक्त आयु वर्ग में किया जाना चाहिए। जब लाक्षणिक विकास में बाल संबंधी अध्ययनों को शामिल करना होता है, तो छोटे बच्चों और फिर शिशुओं पर परीक्षण करने से पूर्व बड़े बच्चों पर परीक्षण की शुरुआत करना सामान्यतः उपयुक्त होता है।

यदि नई औषध प्रधानतः अथवा अनन्य रूप से प्रभावित बाल-चिकित्सा रोगियों की बीमारियों के लिए है, तो प्रारम्भिक सुरक्षा तथा सहनशीलता संबंधी आंकड़ों को छोड़कर लाक्षणिक परीक्षण आंकड़े बाल-चिकित्सा वर्ग में सुजित किए जाने चाहिए जो स्वाभाविक रूप से वयस्कों में प्राप्त होंगे, जब तक वयस्कों में ऐसे प्रारम्भिक सुरक्षा अध्ययनों से कुछ उपयोगी सूचना प्राप्त न हो अथवा उन्हें अनुपयुक्त खतरों के सम्पर्क में न लाया जाए।

यदि नया औषध मुख्यतः अथवा अनन्य रूप से बाल-रोगियों को प्रभावित करने वाली बीमारियों के लिए है, तो लाक्षणिक परीक्षण आंकड़े बाल-चिकित्सा वर्ग से प्राप्त किए जाने चाहिए, सिवाए आरम्भिक सुरक्षा तथा सहनशीलता आंकड़ों के, जिन्हें सामान्यतः वयस्कों से प्राप्त किया जाएगा, बशर्ते ऐसे आरम्भिक सुरक्षा अध्ययनों से कुछ उपयोगी जानकारी हासिल हो अथवा उन्हें कोई अनुचित खतरा न हो।

यदि नई औषध में बाल-चिकित्सा रोगियों में उपयोग करने की क्षमता है तो बाल-चिकित्सा संबंधी अध्ययन किए जाने चाहिए। यदि सुरक्षा संबंधी चिन्ता है, तो इन अध्ययनों को वयस्कों में नैदानिक विकास के विभिन्न चरणों में अथवा विपणन विगारानी के पश्चात् शुरू किया जा सकता है। उन मामलों में जहां पर आवेदन प्रस्तुत करते समय बाल-चिकित्सा आंकड़े सीमित हों वहाँ बच्चों में उपयोग करने के लिए विपणन अनुमोदन के उपरान्त बाल-चिकित्सा रोगियों में अधिक आंकड़ों की उम्मीद होगी।

बाल - चिकित्सा अध्ययनों में निम्नलिखित शामिल होने चाहिए:-

क. लाक्षणिक परीक्षण

ख. वयस्कों में किए गए वयस्क सूत्रीकरण के साथ बाल - चिकित्सा सूत्रीकरण की अपेक्षाकृत जैव-समसंयोजकता संबंधी तुलना।

ग. ऐसे बाल - चिकित्सा रोगियों में जिनमें औषध का उपयोग किए जाने की संभावना है, आयु वर्ग सीमाओं के बाहर के रोगियों के लिए सुरक्षा का चयन करने के लिए निश्चित औषध गतिकी अध्ययन। अध्ययन के अधीन रोग वाले बाल - चिकित्सा वर्गों में ये अध्ययन किए जाने चाहिए।

यदि नई औषध बाल-चिकित्सा वर्गों के लिए एक बृहद उपचारात्मक सुझाव है, तो औषध विकास में जितना जल्दी संभव हो सके, उतनी जल्दी अध्ययन शुरू किया जाना चाहिए और यह आंकड़ा नए औषध अनुप्रयोग के साथ प्रस्तुत किया जाना चाहिए।

बाल - चिकित्सा वाला व्यक्ति लिखित जानकारीयुक्त सहमति प्रदान करने के लिए कानूनी और पर-असमर्थ है और ये लाक्षणिक अध्ययनों में उनकी भागीदारी के लिए जिम्मेदारी लेने के लिए अपने माता-पिता / कानूनी अभिभावक पर निर्भर होते हैं। माता-पिता / कानूनी अभिभावकों से लिखित जानकारीयुक्त सहमति प्राप्त करनी चाहिए। तथापि, सभी बाल - चिकित्सा भागीदारों को एक भाषा में तथा जिस भाषा में वे समझ सकते हैं, उस संदर्भ

में अध्ययन के बारे में यथासंभव पूर्ण रूप से सूचित कराना चाहिए। जहाँ उपयुक्त हो, बाल चिकित्सा भागीदारों को अध्ययन में नामांकन हेतु अतिरिक्त स्वीकृति देनी चाहिए। परिपक्व अवयवों तथा नवयुवकों को अलग से बनाए गए लिखित स्वीकृति प्ररूप पर स्वयं हस्ताक्षर करने चाहिए और तारीख लिखनी चाहिए। यद्यपि अध्ययन से नाम वापस लेने की भागीदार की इच्छा का आदर करना चाहिए परन्तु गंभीर अथवा जीवन को जोखिम में डालने वाली बीमारियों के लिए उपचारात्मक अध्ययन में ऐसी परिस्थितियाँ हो सकती हैं जिनमें अन्वेषक तथा माता-पिता / कानूनी अभिभावक के मतानुसार अध्ययन बाल - चिकित्सा रोगी के भाग लेने में असमर्थ रहने से उनका कल्याण जोखिम में पड़ जाएगा। इस स्थिति में, अध्ययन में भाग लेने की अनुमति देने के लिए पैतृक / विधिक संरक्षक की सहमति पर्याप्त होनी चाहिए।

बाल - चिकित्सा वर्ग में किए गए लाक्षणिक परीक्षणों के लिए समीक्षा करने वाली आधार समिति में ऐसे सदस्यों को शामिल करना चाहिए जिन्हें बाल-चिकित्सा, आधार-शास्त्र, लाक्षणिक तथा मनो-सामाजिक मुद्दों का अच्छा ज्ञान हो।

गर्भवती अथवा दूध पिलाने वाली महिलाएं:

गर्भवती अथवा दूध पिलाने वाली महिलाओं को लाक्षणिक परीक्षणों में तभी शामिल करना चाहिए जब औषध गर्भवती / दूध पिलाने वाली महिलाओं अथवा भ्रूण/दूध पीने वाले शिशुओं द्वारा उपयोग किए जाने के लिए आशयित हो तथा जब ऐसी स्थिति हो कि गर्भ-रहित अथवा दूध न पिलाने वाली महिलाओं से सृजित आंकड़े उपयुक्त नहीं होते हैं।

गर्भावस्था के दौरान उपयोग करने के लिए आशयित नई औषधों के लिए गर्भावस्था भ्रूण तथा बच्चों पर (उस औषध के लिए उपयुक्त अवधि से संबंधित) अनुवर्ती आंकड़े अपेक्षित होंगे। जहाँ लागू होता है, मानव दूध में औषध का उत्सर्जन और इसके उपापचय की जांच होनी चाहिए तथा औषध के बारे में, भविष्यवाणी किए गए औषध - विज्ञान संबंधी प्रभावों के लिए शिशुओं की निगरानी रखनी चाहिए।

4.2 लाक्षणिक अध्ययन रिपोर्टें प्रस्तुत करना (परिशिष्ट VII):

परिशिष्ट I की मद सं. 5-8 के अधीन प्रस्तुत की जाने वाली लाक्षणिक अध्ययन रिपोर्टें तत्संबंधी प्रमाण पत्रों के साथ अन्तर्राष्ट्रीय तौर पर स्वीकृत फार्मेट में होनी चाहिए। विकल्प के रूप में रिपोर्ट का फार्मेट इस अनुसूची के परिशिष्ट VII के समनुरूप होना चाहिए जिसमें प्रत्येक अध्ययन रिपोर्ट को मुख्य अन्वेषक द्वारा प्रमाणित किया जाना चाहिए अथवा यदि किसी मुख्य अन्वेषक को नामनिर्दिष्ट न किया गया हो, तो यह अध्ययन में शामिल प्रत्येक अन्वेषक द्वारा प्रमाणित होनी चाहिए। इस प्रमाणन के द्वारा रिपोर्ट की विषय-वस्तु को अभिस्वीकृत किया जाना चाहिए, अध्ययन के सही प्रस्तुतीकरण को अनुप्रमाणित करना चाहिए तथा निष्कर्षों से सहमति व्यक्त करनी चाहिए। प्रत्येक पृष्ठ पर उपयुक्त पृष्ठ - संख्या देनी चाहिए।

नए औषध प्रयोग को जारी रखने में वाणिज्यिक हित के अभाव सहित किसी कारणवश असामायिक रूप से छोड़ दिए गए अध्ययनों के लिए कम से कम एक संक्षिप्त रिपोर्ट प्रस्तुत करना जरूरी होगा। संक्षिप्त रिपोर्ट में अध्ययन का संक्षिप्त विवरण, औषध दिए गए रोगियों की संख्या, खुराक तथा सम्पर्क की अवधि, प्रतिकूल औषध प्रतिक्रियाओं का ब्यौरा, यदि कोई हो (परिशिष्ट XI देखें), तथा अध्ययन को बन्द करने अथवा नए औषध प्रयोग का अनुसरण न करने के कारण देने चाहिए।

5. अन्य देशों का विनियामक स्तर: यदि किसी अन्य देश में औषध के उपयोग पर किसी प्रकार के प्रतिबंध लगे हुए हों, तो इसके बारे में बताना जरूरी है, उदाहरण के लिए खुराक की मात्रा, कुछ आयु वर्गों को छोड़ना, प्रतिकूल औषध प्रतिक्रियाओं के बारे में चेतावनी आदि (देखें परिशिष्ट I, मद 9.2)। इसी प्रकार, यदि औषध को एक विनियामक विनिर्देश के द्वारा विशेष तौर पर किसी देश से वापस ले लिया गया हो तो, ऐसी सूचना को उसके कारण तथा प्रासंगिकता के साथ, यदि कोई हो, भारत को प्रस्तुत करना चाहिए (देखें परिशिष्ट 1, मद 9.1 (घ))। यह सूचना प्रायोजक द्वारा भारत में औषध के विपणन की अवधि के दौरान अनुज्ञापन प्राधिकारी को प्रस्तुत करते रहना चाहिए।

6. विपणन संबंधी सूचना: पूर्ण विहित सूचना विपणन हेतु नए औषध अनुप्रयोग के भाग के रूप में प्रस्तुत की जानी चाहिए।

विहित सूचना में (पैकेज शामिल करके) निम्नलिखित भाग शामिल होंगे:- प्रजाति नाम; संयोजन; खुराक का स्वरूप; संकेत; खुराक तथा खुराक देने की पद्धति; विशेष जनसमुदायों में उपयोग (जैसे गर्भवती रोगी, दुग्धीय रोगी, बाल चिकित्सा रोगी, जरायिकत्सा रोगी, आदि), परस्पर-विरोध; चेतावनी; एहतियात, औषध पारस्परिक - क्रिया; अवांछित प्रभाव; अधिक खुराक; औषध - गतिकी और औषध क्रिया गुण, असामंजस्य, शैल्फ लाइफ, पैकेजिंग संबंधी सूचना, भण्डारण तथा रखरखाव संबंधी अनुदेश। सभी पैकेज इन्सर्ट्स, बढावा देने संबंधी साहित्य और रोगी शिक्षा सामग्री को, जो बाद में प्रस्तुत की जाएगी, स्वीकृत सम्पूर्ण निर्धारण जानकारी की विषय-वस्तु के अनुरूप होना जरूरी है।

*लेबल और कार्टन पर लिखी बातों का संज्ञादा औषध और प्रसाधन सामग्री नियमावली के नियम 96 और 97 के उपबंधों के अनुरूप होना चाहिए।

7. जांच संलेख :

विपणन की अनुमति के लिए नए औषध अनुप्रयोग के एक भाग के रूप में आवेदक से यह अपेक्षित है कि वह उत्पाद की पूर्ण अशुद्धता की रूपरेखा, प्रकाशित विशिष्टियों सहित, गुणवत्ता नियंत्रण जांच के लिए पूर्ण जांच संलेख प्रस्तुत करे। शुद्ध औषध पदार्थ और अन्तिम उत्पाद के नमूने विनियामक प्राधिकारी के मांगने पर प्रस्तुत करने होते हैं।

अनुसूची म के परिशिष्ट

परिशिष्ट ।

भारत में विषयन के लिए नए औषधों के लाक्षणिक परीक्षण/ अथवा/ विनिर्माण करने के लिए आवेदन पत्र के साथ प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़े:

1. प्रस्तावना

औषध का संक्षिप्त विवरण तथा चिकित्सीय श्रेणी, जिससे यह संबंधित है

2. रासायनिक और भेषज संबंधी सूचना:

2.1 सक्रिय संघटकों के बारे में सूचना

औषध सूचना (प्रजातिगत नाम, आई.एन.एन) और

2.2 भौतिक रसायन आंकड़े

क. रसायन का नाम तथा संरचना

प्रयोगाश्रित फार्मुला

आणविक भार

ख. भौतिक गुण

विवरण

विलेयता

आवर्तन

विभाजन गुणांक

पृथक्करण स्थिरांक

2.3 विश्लेषणात्मक आंकड़े

मौलिक विश्लेषण

व्यापक क्षेत्र

एन. एम. आर. स्पेक्ट्रा

आई. आर. स्पेक्ट्रा

यू.वी. स्पेक्ट्रा

बहुलक पहचान

2.4 पूर्ण मोनोग्राफ विनिर्देश में निम्नलिखित शामिल है-

पहचान

अशुद्धियों की पहचान / परिमाणन

प्रतिबिम्ब रूपी शुद्धता

विश्लेषण

2.5 विधिमान्यकरण

विश्लेषण पद्धति

अशुद्धि अनुमान पद्धति

अवशिष्ट विलायक/ अन्य वाष्पशील अशुद्धियों (ओ वी आई) के आकलन की पद्धति

2.6 स्थिरता अध्ययन (विस्तृत विवरण के लिए परिशिष्ट IX देखें)

अन्तिम निर्मुक्त विनिर्देशन

संदर्भ मानक लक्षण-वर्णन

सामग्री सुरक्षा डाटा शीट

2.7 सूत्रीकरण संबंधी आंकड़े:

खुराक का स्वरूप और संयोजन

खुराक के स्वरूप का सूत्रीकरण

मात्रा-निर्धारण फार्म का संयोजन

अन्तः प्रक्रिया गुणवत्ता नियंत्रण जांच

अन्तिम उत्पाद विनिर्देशन

संगतता अध्ययन

विश्लेषणात्मक पद्धति का विधिमान्यकरण

अन्तर्राष्ट्रीय ब्राण्ड (ब्राण्डों) अथवा स्वीकृत भारतीय ब्राण्डों, यदि लागू हों, के साथ तुलनात्मक मूल्यांकन

पैक प्रस्तुतीकरण

विलयन

विश्लेषण

अंशुद्धियां

मात्रा एकसमानता

पी एच

बल अपकर्ष अध्ययन

प्रस्तावित भण्डारण परिस्थितियों में बाजार

के अभीष्ट पैक में स्थिरता मूल्यांकन

पैकिंग विनिर्देशन

प्रक्रिया विधिमान्यकरण

जब आवेदन केवल लाक्षणिक परीक्षणों के लिए हो, तो लाक्षणिक परीक्षण की अवधि के लिए अन्तर्राष्ट्रीय गैर-स्वामित्व नाम (आई. एन. एन) अथवा जातीय नाम, औषध श्रेणी, खुराक का स्वरूप तथा आशयित पात्र - बन्दी प्रणाली में डाटा समर्थित स्थिरता (मद सं. 2.1, 2.3, 2.6, 2.7 में शामिल सूचना) अपेक्षित होती है।

3. पशु औषध-विज्ञान (विस्तृत जानकारी के लिए परिशिष्ट II देखें)

3.1 सार

3.2 विशिष्ट औषधीय कार्य

3.3 सामान्य औषधीय कार्य

3.4 अनुवर्ती तथा पूरक सुरक्षा औषध विज्ञान अध्ययन

3.5 औषध - गतिकी: समावेशन, वितरण, चपायचय, उत्सर्जन

4. पशु विष-विज्ञान: (विस्तृत जानकारी के लिए परिशिष्ट III देखें)

4.1 सामान्य पहलू

4.2 दैहिक विषाक्तता अध्ययन

4.3 नर प्रजनन-क्षमता अध्ययन

4.4 मादा प्रजनन तथा विकासात्मक विषाक्तता अध्ययन

4.5 स्थानीय विषाक्तता

4.6 एलर्जनिसिटी / अतिसंवेदनशीलता

4.7 जाति विषाक्तता

4.8 कार्सिनोजेनिसिटी

5. मानव / लाक्षणिक औषध - विज्ञान (चरण I) :

5.1 सार

5.2 विशिष्ट औषधीय प्रभाव

5.3 सामान्य औषधीय प्रभाव

5.4 औषध - गतिकी, समावेशन, वितरण, चपायचय, उत्सर्जन

5.5 औषध - क्रिया / औषध कार्यकलाप को शीघ्र मापना

6. चिकित्सीय अन्वेषणात्मक परीक्षण (चरण II)

6.1 सार

6.2 अध्ययन रिपोर्ट (रिपोर्ट) जैसा कि परिशिष्ट VII में दी गई है।

7. उपचारात्मक पुष्टिकारक परीक्षण (चरण III)

7.1 सार

7.2 स्थलों तथा अन्वेषकों की सूची बनाने सहित विशिष्ट अध्ययन रिपोर्ट

8. विशेष अध्ययन:

8.1 सारांश

8.2 जीव - उपलब्धता / जीव-समसंयोजकता

8.3 अन्य अध्ययन उदाहरणार्थ जराचिकित्सा, बाल - चिकित्सा, गर्भवती अथवा दूध पिलाने वाली महिलाएं

9. दूसरे देशों में विनियामक स्तर:

9.1 वो देश, जहां पर औषध के बारे में निम्नलिखित कार्रवाई की जाती है -

क. बाजार में लाना या भेजना (विपणन)

ख. अनुमोदित करना

ग. आई. एन. डी. के अनुसार अनुमोदित करना

घ. वापस लेना, कारण सहित, यदि कोई हो।

9.2 जिस देश के बाजार में लाया या भेजा गया/ अनुमोदित किया गया है उस देश में उपयोग पर प्रतिबंध, यदि कोई हो।

9.3 मुफ्त बिक्री प्रमाण पत्र अथवा विश्लेषण का प्रमाणपत्र, यथा उपयुक्त

10. नुसखा लिखने संबंधी सूचना

10.1 नुसखा लिखने संबंधी प्रस्तावित पूर्ण सूचना

10.2 लेबलों तथा डिब्बों का प्रारूप

11. नमूने तथा परीक्षण संलेख

11.1 परीक्षण संलेख / संलेखों, पूर्ण अशुद्धि रूपरेखा तथा निर्मुक्त विशिष्टियों सहित शुद्ध औषध पदार्थ तथा अंतिम उत्पाद के नमूने (50 लाक्षणिक खुराकों के बराबर अथवा यदि अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा विहित किया गया हो तो अधिक लाक्षणिक खुराक)

टिप्पण:

(1) सभी मर्दे समस्त औषधों के लिए लागू नहीं हो सकती हैं। स्पष्टीकरण के लिए अनुसूची में का मूल पाठ देखें।

(2) लाक्षणिक परीक्षणों के लिए आवेदन पत्र के साथ प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़ों के लिए इस अनुसूची का मूल पाठ देखें।

परिशिष्ट II

जंतु औषध-विज्ञान

1. सामान्य सिद्धान्त

मानवों में चिकित्सा-विज्ञान के प्रयोग में सहायता करने के लिए विशिष्ट तथा सामान्य औषध-विज्ञान संबंधी अध्ययन किए जाने चाहिए। औषध विकास के प्रारम्भिक चरणों में सुरक्षा मूल्यांकन के लिए विवेकपूर्ण चुनिन्दा अध्ययन डिजाइन के लिए पर्याप्त सूचना उपलब्ध नहीं हो सकती है। ऐसी स्थिति में सुरक्षा औषध-विज्ञान के लिए एक सामान्य दृष्टिकोण को लागू किया जा सकता है। सुरक्षा औषध - विज्ञान अध्ययन, ऐसे अध्ययन हैं, जो चिकित्सा विज्ञान की सीमा में और इससे अधिक प्रदर्शित करने के संदर्भ में शरीर-विज्ञान संबंधी कार्यों पर पदार्थों के अवांछित औषध-क्रिया के क्षमता प्रभावों के बारे में जाँच करते हैं।

1.1 विशिष्ट औषध - विज्ञान कार्य :

ऐसे विशिष्ट अध्ययन, जो किए जाने चाहिए तथा उनके डिजाइन अन्वेषणात्मक औषध के अलग-अलग गुणों तथा आशयित उपयोगों के आधार पर भिन्न-भिन्न होंगे। वैज्ञानिक दृष्टि से अभिपुष्ट पद्धतियों का उपयोग करना चाहिए। इसके अतिरिक्त, सुदृढ़ वैज्ञानिक सिद्धान्तों के अनुसार नई प्रौद्योगिकियों तथा प्रणाली-विज्ञानों के उपयोग को प्रोत्साहित किया जाता है।

1.2 सामान्य औषध - विज्ञान संबंधी कार्य :**1.2.1 अनिवार्य सुरक्षा औषध - विज्ञान :**

चिकित्सा - विज्ञान की सीमा में और इससे अधिक सीमा में प्रदर्शित करने के संदर्भ में शरीर - विज्ञान संबंधी कार्यों पर पदार्थों के अवांछित ओषध-क्रियाओं के क्षमता प्रभावों की जांच करने के लिए सुरक्षा ओषध - विज्ञान संबंधी अध्ययन करने की जरूरत होती है। ये अध्ययन एक पदार्थ के अवांछनीय ओषध - क्रिया गुणों की पहचान करने के लिए, जिनका इसकी मानव सुरक्षा के लिए प्रासंगिकता होती है; विष - विज्ञान और / अथवा लक्षणिक अध्ययनों में देखे गए प्रतिकूल ओषध - क्रिया और / अथवा रोग क्रिया - विज्ञान प्रभावों का मूल्यांकन करने के लिए; तथा पाये गए और / अथवा पाने की आशंका वाले प्रतिकूल ओषध - क्रिया प्रभावों के तंत्र की जांच करने के लिए बनाए जाने चाहिए।

अनिवार्य सुरक्षा ओषध-विज्ञान का लक्ष्य जीव संबंधी कार्यों पर जांच औषध के प्रभावों का अध्ययन करना है। जीव संबंधी अंग प्रणालियों जैसे हृदय शिरा, श्वसन प्रणाली तथा केंद्रीय तंत्रिका प्रणालियों के बारे में अध्ययन किया जाना चाहिए। वैज्ञानिक तर्काधार पर अनिवार्य सुरक्षा ओषध - विज्ञान को छोड़ दिया अथवा बढ़ाया जा सकता है। इसके अतिरिक्त कुछ इन्द्रियों, प्रणालियों अथवा कार्यों की कुछ जांच अथवा अन्वेषण (णों) को छोड़ना वैज्ञानिक आधार पर न्याय संगत है।

1.2.1.1 हृदय रक्त वाहिका (कार्डियोवेस्कूलर) प्रणाली :

रक्त दबाव, दिल की गति तथा इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम पर अन्वेषणात्मक ओषध के प्रभावों का अध्ययन किया जाना चाहिए। यदि संभव हो तो इलेक्ट्रोफिनोलोजी सहित इन विट्रो, इन विवो और / अथवा एक्स विवो विधियों पर भी विचार किया जाना चाहिए।

1.2.1.2 केंद्रीय स्नायविक प्रणाली :

प्रेरक कार्य, व्यवहार संबंधी परिवर्तनों, समन्वय, संवेदी तथा प्रेरक प्रतिबिम्ब प्रतिक्रियाओं तथा शरीर के तापमान पर अन्वेषणात्मक ओषध के प्रभावों का अध्ययन किया जाना चाहिए।

1.2.1.3 श्वसन प्रणाली :

श्वसन गति तथा सांस, में ली जाने वाली व छोड़ी जाने वाली हवा की मात्रा और हेमोग्लोबिन आक्सीजन संतृप्ति जैसे अन्य कार्यों पर अन्वेषणात्मक ओषध के प्रभावों के बारे में अध्ययन किया जाना चाहिए।

1.3. अनुवर्ती तथा पूरक सुरक्षा औषध-विज्ञान अध्ययन :

अनिवार्य सुरक्षा औषध-विज्ञान अध्ययनों के अलावा, जैसा उपयुक्त समझा जाए, अतिरिक्त पूरक तथा अनुवर्ती सुरक्षा औषध - विज्ञान का अध्ययन किए जाने की जरूरत है। ये औषध विज्ञान के गुणों अथवा जांच पदार्थ की रासायनिक श्रेणी तथा सुरक्षा औषध-विज्ञान संबंधी अध्ययनों, लाक्षणिक परीक्षणों, औषध - शास्त्र, सतर्कता, प्रयोगात्मक इन विट्रो अथवा इन विवो अध्ययनों अथवा साहित्यिक रिपोर्टों से सृजित आंकड़ों पर निर्भर होते हैं।

1.3.1 अनिवार्य सुरक्षा औषध - विज्ञान के लिए अनुवर्ती अध्ययन

अनिवार्य सुरक्षा औषध-विज्ञान की तुलना में, अनुवर्ती अध्ययनों से अतिरिक्त जानकारी अथवा बेहतर समझ प्राप्त होती है।

1.3.1.1 हृदय-शिरा तंत्र (कार्डियोवेस्कूलर)

इनमें शामिल होते हैं निलय (हृदय के निचले दो भाग) संकुचनशीलता, शिरा प्रतिरोध तथा हृदय शिरा तंत्र पर रासायनिक मध्यस्थ तत्वों, उनके अगोनिस्ट्स और एंटागोनिस्ट्स (प्रतिक्रिया जगाने वाले तत्वों और प्रतिक्रिया समाप्त करने वाले तत्वों) के प्रभाव

1.3.1.2 केंद्रीय तंत्रिका तंत्र

इनमें शामिल है, व्यवहार संबंधी अध्ययन, सीखना तथा स्मरण शक्ति, विद्युत - शरीरविज्ञान अध्ययन, तंत्रिका रसायन विज्ञान तथा लिगेण्ड बंधन अध्ययन

1.3.1.3 श्वसन तंत्र

इनमें शामिल है वायुमार्गीय प्रतिरोध, नमनशीलता, फेफड़ों की घमनी का दबाव, रक्त गैसों तथा रक्त का PH.

1.3.2. अनुपूरक सुरक्षा औषध-विज्ञान अध्ययन

ये अध्ययन उन संभावित प्रतिकूल औषध-विज्ञान संबंधी प्रभावों की छान-बीन करने के लिए आवश्यक होते हैं, जिनका निर्धारण अनिवार्य सुरक्षा, सुरक्षा औषध-विज्ञान अध्ययनों में नहीं किया जाता और जो चिंता के विषय होते हैं।

1.3.2.1. मूत्र प्रणाली

इनमें शामिल है, मूत्र की मात्रा, विशिष्ट घनत्व, ऑस्मोललिटी, PH, प्रोटीन, कोशिकाविज्ञान तथा रक्त यूरिया नाइट्रोजन, क्रिएटिनिन और प्लाज्मा प्रोटीन आकलन।

1.3.2.2. स्वायत्त तंत्रिका तंत्र

इसमें शामिल हैं, स्वायत्त तंत्रिका तंत्र हेतु प्रासंगिक अभिप्राहियों (रिसेप्टर्स) का बंधन, और शरीर में अथवा शरीर के बाहर कार्यशील प्रतिक्रियाओं को अगोनिस्ट अथवा एंटागोनिस्ट प्रतिक्रियाओं से बांधना, एवं स्वायत्त तंत्रिकाओं के प्रत्यक्ष प्रेरण के प्रभाव तथा हृदय-शिरा प्रतिक्रियाओं पर उनके प्रभाव।

1.3.2.3. गैस्ट्रोइंटेस्टिनल (उदर आंत्र) प्रणाली

इनमें शामिल हैं आमाशय स्त्रावों पर अध्ययन, आमाशय PH मापन, आमाशय श्लेष्मा की जांच, पित्ताशय स्त्राव, शरीर के भीतर आमाशय खाली होने में लगने वाले समय तथा शरीर से बाहर इलिसोसीकल संकुचन पर अध्ययन।

1.3.2.4. अन्य अंग प्रणालियां

जिन अंग प्रणालियों की जांच-पड़ताल दूसरी जगह नहीं की गई है, उन पर अन्वेषण औषध के प्रभावों का निर्धारण किया जाना चाहिए जब यह चिंता का विषय हो। उदाहरण के लिए आश्रितता संभाव्यता, कंकाल-तंत्र की मांसपेशी, प्रतिरक्षा और अंतःस्त्राव संबंधी कार्यों की जांच-पड़ताल की जानी चाहिए।

1.4. वे दशाएं, जिनमें सुरक्षा औषध-विज्ञान के अध्ययन आवश्यक नहीं हैं

सीमित स्थानों पर लगाए जाने वाले, उदाहरण के लिए त्वचा अथवा आंख पर लगाए जाने वाले, तत्वों के लिए उस दशा में सामान्यतः सुरक्षा औषध-विज्ञान के अध्ययनों की आवश्यकता नहीं है, जब अन्वेषण औषध सुपरिचित हो, और/अथवा जब लगाए जाने के स्थान से व्यवस्थित अवशोषण निम्न हो। ऐसे नए उप-उत्पाद के मामले में भी सुरक्षा औषध-विज्ञान परीक्षण की आवश्यकता नहीं है, जिसके औषध-गतिकी और औषध-क्रिया गुण मूल औषध के समान ही हों।

1.5. लाक्षणिक विकास के सापेक्ष सुरक्षा औषध-विज्ञान में लगने वाला समय**1.5.1 मानवों में पहली बार उपयोग करने के पूर्व**

मानवों में पहली बार उपयोग करने से पहले, अनिवार्य सुरक्षा औषध-विज्ञान में सूचीबद्ध किए गए जीवन-शक्ति कार्यों पर अन्वेषण औषध के प्रभावों का अध्ययन किया जाना चाहिए। यदि आवश्यक हो, तो सभी पहचान किए गए अनुवर्ती अथवा अनुपूरक अध्ययन चलाए जाने चाहिए, जो किसी चिंता के विषय पर आधारित हों।

1.5.2 लाक्षणिक विकास के दौरान

लाक्षणिक विकास के दौरान मानवों और जानवरों में देखे गए अथवा संदिग्ध प्रतिकूल प्रभावों को स्पष्ट करने के लिए अतिरिक्त खोज-बीन की आवश्यकता हो सकती है।

1.5.3 विपणन स्वीकृति के लिए आवेदन करने से पूर्व

जरूरी होने पर स्वीकृति से पूर्व, अनुवर्ती और अनुपूरक सुरक्षा औषध-विज्ञान अध्ययनों का निर्धारण वि या जाना चाहिए, किंतु यदि ऐसा करने की आवश्यकता न हो तो उसका औचित्य बताया जाना चाहिए। सुरक्षा औषध-विज्ञान अंतः बिंदुओं (एंड प्वांट) की ओर लक्षित विषाक्तता अध्ययनों से उपलब्ध जानकारी अथवा नैदानिक अध्ययनों से प्राप्त जानकारी, इस प्रकार के अध्ययनों की जगह ले सकती है।

1.6 उत्तम प्रयोगशाला प्रथा (जी एल पी) का प्रयोग

जहां तक संभव हो, सुरक्षा औषध-विज्ञान अध्ययनों को उत्तम प्रयोगशाला प्रथा का पालन करते हुए ही चलाया जाना चाहिए। यदि अध्ययनों में औपचारिक तौर पर उत्तम प्रयोगशाला प्रथा का पालन न किया जा रहा हो, तब भी आंकड़ों की सत्यनिष्ठा सुनिश्चित की जानी चाहिए। जहां सुरक्षा-औषध विज्ञान अध्ययन विषाक्तता अध्ययनों का भाग हों वहां ये अध्ययन उत्तम प्रयोगशाला प्रथा के अनुसार चलाए जाने चाहिए।

परिशिष्ट III

जन्तु विषाक्तता (गैर - लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययन)

1. सामान्य सिद्धांत

विषाक्तता अध्ययनों में उत्तम प्रयोगशाला प्रथाओं (जी एल पी) के मानदंडों का पालन किया जाना चाहिए। संक्षेप में ये अध्ययन, उपयुक्त आकार और क्षमता के तथा उचित रूप से अंशांकित और मानकीकृत उपकरणों का प्रयोग करते हुए भली-भांति प्रशिक्षित और योग्यता-प्राप्त कर्मचारियों द्वारा चलाए जाने चाहिए। अध्ययनों को लिखित संलेखों के अनुसार चलाया जाना चाहिए तथा संशोधन (यदि कोई हो) पूर्वप्रभावी रूप से सत्यापित किए जाने योग्य होने चाहिए। इन अध्ययनों से संबंधित सभी प्रबंधकीय और प्रयोगशाला कार्यों के मामलों में मानक परिचालन प्रक्रियाओं को अपनाया जाना चाहिए। परीक्षण पदार्थों तथा परीक्षण प्रणालियों (इन विट्रो अथवा इन विवो) को उचित रूप से विशेषीकृत तथा मानकीकृत किया जाना चाहिए। प्रत्येक अध्ययन से जुड़े सभी दस्तावेजों को, ओषध के विपणन के पश्चात् न्यूनतम 5 वर्ष तक सुरक्षित रखा जाना चाहिए। जिनमें अनुमोदित संलेख, कच्चे आंकड़े, मसौदा रिपोर्ट, अंतिम रिपोर्ट, तथा हिस्टोलोजी (ऊतक विज्ञान) स्लाइडें तथा पैराफिन टिश्यू ब्लॉक भी शामिल हैं।

जन्तुओं में प्राप्त किए गए प्रणालीगत औषध-संपर्क और खुराक-स्तर तथा विषाक्तता अध्ययन की समयावधि के साथ उसके संबंध का निर्धारण करने के लिए विषाक्तता-गतिकी अध्ययन चलाए जाने चाहिए (या तो गैर - लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों के संचालन के अखंड हिस्से के तौर पर अथवा विशेष रूप से तैयार किए गए अध्ययनों में औषध-गतिकी आंकड़ों का सृजन)। विषाक्तता गतिकी अध्ययनों के अन्य उद्देश्यों में - विषाक्तता अध्ययनों में प्राप्त किए गए औषध-संपर्क का विषाक्तता-विज्ञान संबंधी तथ्यों के साथ संबंध जानने हेतु आंकड़े प्राप्त करना तथा नैदानिक सुरक्षा की दृष्टि से इन तथ्यों की प्रासंगिकता के निर्धारण में योगदान देना, और गैर लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों में प्रजातियों तथा उपचार रेजीमेन की पसंद को समर्थन प्रदान करना ऐसी जानकारी उपलब्ध कराना, जिसको विषाक्तता तथ्यों के साथ उपयोग करके बाद के गैर-लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों में योगदान मिले, शामिल हैं।

1.1 प्रणालीगत विषाक्तता अध्ययन

1.1.1 एकल-खुराक विषाक्तता अध्ययन : ये अध्ययन (परिशिष्ट I मद 4.2 देखें) दो रोडेंट्स (कुतरने वाले जीवों) (चुहिया और मूषक) में किए जाने चाहिए और उसी मार्ग का उपयोग करना चाहिए जिसका मनुष्यों के मामले में उपयोग करने का इरादा हो। इसके अलावा, किसी एक प्रजाति में ओषध के प्रणालीगत अवशोषण को सुनिश्चित करने के लिए एक और मार्ग का प्रयोग किया जाना चाहिए। यह मार्ग ओषध की प्रकृति पर आधारित होना चाहिए। मुंह से ली जाने वाली खुराक के लिए 2ग्राम/2कि.ग्रा. की मात्रा की सिफारिश की जाती है। ओषध देने के बाद 14 दिन तक जन्तु की निगरानी की जानी चाहिए, तथा न्यूनतम घातक खुराक (MLD) और अधिकतम सह्य खुराक (MTD) सिद्ध की जानी चाहिए। यदि संभव हो, तो विषाक्तता के लक्ष्य अंग को भी तय किया जाना चाहिए। आहार मार्ग को छोड़कर अन्य तरीकों से दिए जाने वाले ओषध के पश्चात् 72 घंटों तक तथा मुंह से लिए जाने वाले ओषध के पश्चात् 14 दिनों तक मृत्यु दर को ध्यान में लिया जाना चाहिए। जहां आवश्यक हो, उपयुक्त दीर्घदर्शी और सूक्ष्मदर्शी तथ्यों के साथ मृत्यु के लक्षण, चिन्ह और तरीके के बारे में सूचना दी जानी चाहिए। एलडी₁₀ और एलडी₅₀ की सूचना वरीयतः 95 प्रतिशत विश्वास सीमा के साथ दी जानी चाहिए। यदि एलडी₅₀ के बारे में नहीं जाना जा सकता, तो उसके कारण बताये जाने चाहिए।

कोशिका विषाक्त कैंसररोधी तत्वों के मामले में प्रचण्ड विषाक्तता परिणाम दिखाने वाली अथवा मृत्युकारक खुराक को परिभाषित किया जाना चाहिए, तथा खुराक - पश्चात् निगरानी अवधि 14 दिनों तक होनी चाहिए। अधिकतम सह्य खुराक को तय करने के लिए सर्वप्रथम माइस (चुहिया) का प्रयोग किया जाना चाहिए। तत्पश्चात् विषाक्तता और शारीरिक सतह क्षेत्रफल के बीच रैखिक संबंध स्थापित करने हेतु तथ्यों की पुष्टि की जानी चाहिए। अरैखिकता के मामले में, चरण I की आरंभिक खुराक को तय करने के लिए और अधिक संवेदनशील प्रजातियों के आंकड़ों का प्रयोग किया जाना चाहिए। जहां रोडेंट्स को मानव विषाक्तता का खराब सूचक समझा जाता है (उदाहरण के लिए एंटीफोलिएटस), अथवा जहां कोशिका विषाक्त औषध एक आदर्श किया प्रणाली द्वारा कार्य करता है, वहां अधिकतम सह्य खुराक को नॉन-रोडेंट (गैर-कृदंत जानवरों) में साबित किया जाना चाहिए।

1.1.2 बारंबार-खुराक सर्वांगी विषाक्तता अध्ययन : ये अध्ययन (परिशिष्ट I मद 4.2 देखें) न्यूनतम दो स्तनधारी प्रजातियों में किए जाने चाहिए जिनमें से एक नॉन - रोडेंट होना चाहिए। 14-, 28 -, 90 - अथवा 180 - दिवसीय विषाक्तता अध्ययनों से पहले खुराक की रेंज के अध्ययन किए जाने

चाहिए। अंतिम सर्वांगी विषाक्तता अध्ययन की अवधि, प्रस्तावित लाक्षणिक परीक्षण की अवधि उपचारात्मक निर्देशन तथा पैमाने पर निर्भर करेगी (मद 1-8 देखें)। यदि किसी प्रजाति के संबंध में यह ज्ञात है कि वह ओषध का उपापचय (मेटाबोलिज्म) मानवों की ही भांति कर सकती है, तो विषाक्तता अध्ययनों के लिए उसे वरीयता दी जानी चाहिए।

बारंबार - खुराक विषाक्तता अध्ययनों में, ओषध को सप्ताह में 7 दिन उसी मार्ग से दिया जाना चाहिए जिसके द्वारा उसे लाक्षणिक उपचार में दिए जाने का विचार है। इन अध्ययनों के लिए आवश्यक जीवों की संख्या, अर्थात्, जीवों की न्यूनतम संख्या, जिनके बारे में आंकड़े उपलब्ध होने चाहिए, मद 1.9 में दी गई है।

हमेशा ही जीवों के एक ऐसे नियंत्रण समूह को शामिल किया जाना चाहिए जिसे केवल ओषध - घोल ही दिया ही गया हो, और तीन अन्य समूहों को ओषध की क्रमबद्ध खुराकें दी जानी चाहिए। सबसे बड़ी खुराक से विषाक्तता उत्पन्न होनी चाहिए न्यूनतम खुराक से नहीं होनी चाहिए; किंतु यह मनुष्यों के लिए आशयित उपचारात्मक खुराक के साथ तुलना में होनी चाहिए अथवा उसका गुणक होनी चाहिए। प्रजातियों की संवेदनशीलता का ध्यान रखने के लिए, मध्यवर्ती खुराक से कुछ लक्षण पैदा होने चाहिए, किंतु समग्र विषाक्तता या मृत्यु नहीं होनी चाहिए, और उसे अन्य दो खुराक के बीच लघुगुणकीय रूप से रखा जाना चाहिए।

दीर्घावधि विषाक्तता अध्ययनों में निगरानी किए जाने तथा रिकार्ड किए जाने वाले मानदंडों में व्यवहारात्मक, रासायनिक तथा सूक्ष्मदर्शीय प्रेक्षण शामिल होने चाहिए। आहार मार्ग द्वारा न दिए जाने वाले ओषधों के मामले में, इंजेक्शन के स्थानों की समग्र और सूक्ष्म जांच की जानी चाहिए। नॉन-रोडेंट (गैर-कृदंत) प्रजातियों में आरंभिक व अंतिम इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम तथा फंडस (Fundus) जांचें की जानी चाहिए।

कोशिका-विषाक्त कैंसररोधी कारकों के मामले में खुराक तथा अध्ययन की रूपरेखा, ओषध-संपर्क दिवसों तथा चक्रों की संख्या के हिसाब से प्रस्तावित लाक्षणिक अनुसूची के अनुसार होने चाहिए। चरण। परीक्षणों के लिए दो रोडेंट प्रजातियों की जांच की जा सकती है। यदि ओषध की क्रिया प्रणाली नवीन है अथवा यदि चरण II, III अथवा विषणन हेतु अनुमति मांगी जा रही है, तो एक नॉन-रोडेंट प्रजाति भी शामिल की जानी चाहिए।

अधिकांश योगिकों के लिए, ऐसी आशा की जाती है कि पर्याप्त संवेदनशीलता और विशिष्टता के साथ एकल खुराक उक्त वितरण अध्ययनों से उक्त वितरण तथा संचय की संभाव्यता का उचित निर्धारण प्राप्त हो जाएगा। अतः सभी योगिकों के लिए एक समान रूप से बारंबार खुराक उक्त वितरण अध्ययनों की जरूरत नहीं होनी चाहिए और ये तभी किए जाने चाहिए, जब अन्य स्रोतों से उपयुक्त आंकड़े प्राप्त न किए जा सकें। एकल खुराक उक्त वितरण अध्ययनों, विषाक्तता और विषाक्तता - गतिकी अध्ययनों के आधार पर कुछ विशेष परिस्थितियों में बारंबार खुराक अध्ययन उपयुक्त हो सकते हैं। ये अध्ययन ऐसे योगिकों के लिए सर्वाधिक उपयुक्त हो सकते हैं जिनकी अर्द्ध-आयु स्पष्टतः लंबी हो, अधूरा निवारण अथवा अप्रत्याशित अंग विषाक्तता हो।

टिप्पणियां:

i. **एकल खुराक विषाक्तता अध्ययन :** प्रत्येक समूह में दोनों लिंगों के कम से कम 5-5 जंतु होने चाहिए। न्यूनतम चार क्रमबद्ध खुराकें दी जानी चाहिए। जंतु को परीक्षण पदार्थ के संपर्क में एक बोलस (Balus) अथवा निरंतर उसके शरीर में डालकर अथवा 24 घंटे के भीतर उनके खुराकों के द्वारा रखा जाना चाहिए। 14 दिनों तक जंतु की निगरानी की जानी चाहिए। नशे के चिन्हों, शरीर के भार पर प्रभाव, संपूर्ण रोगविज्ञान संबंधी परिवर्तनों की सूचना दी जानी चाहिए। समग्र रूप से प्रभावित अंगों, यदि कोई हों, की हिस्टो-पैथोलॉजी (उक्त - रोग विज्ञान) को शामिल करना वांछनीय है।

ii. **खुराक रेंज के अध्ययन :** इस अध्ययन के उद्देश्यों में शामिल हैं विषाक्तता के लक्ष्य अंग की पहचान करना तथा बाद में अध्ययनों के लिए अधिकतम सह्य खुराक (MTD) को स्थापित करना

ii. (क) **रोडेंट (कुतरने वाली जीव या कृतंक) :** देने के प्रस्तावित लाक्षणिक मार्ग के जरिए एक रोडेंट प्रजाति (वरीयतः चूहा) में अध्ययन किया जाना चाहिए। न्यूनतम चार क्रमबद्ध खुराकें दी जानी चाहिए और प्रत्येक खुराक वर्ग तथा ओषध-घोल नियंत्रण में प्रत्येक लिंग के न्यूनतम 5 जीव होने चाहिए। लगातार 10 दिनों तक जीवों को प्रतिदिन जांच पदार्थ के संपर्क में रखा जाना चाहिए। अधिकतम खुराक, एकल-खुराक अध्ययन की अधिकतम सह्य खुराक होनी चाहिए। जीवों की प्रतिदिन नशे के चिन्हों के लिए (सामान्य चाल-ढाल, क्रियाकलाप और व्यवहार, आदि) निगरानी की जानी चाहिए तथा शारीरिक भार एवं प्रयोगशाला मानदंडों के लिए आविधिक रूप से निगरानी की जानी चाहिए। आंतों की समग्र जांच तथा प्रभावित अंगों की सूक्ष्म जांच की जानी चाहिए।

- ii. (ख) नॉन-रोडेंट्स (गैर - कृतक) : चढ़ाव चरण के अधिकतम सह्य खुराक अध्ययन हेतु एक नर और एक मादा लिए जाएंगे। पिंजरा-साइड और प्रयोगशाला पैरामीटरों की आरंभिक रिकार्डिंग के पश्चात् खुराक देने का कार्य आरंभ किया जाना चाहिए। शुरु करने की खुराक, अनुमानित प्रभावी खुराक से 3 से 5 गुना अथवा अधिकतम सह्य खुराक (जो भी कम हो) हो सकती है, और प्रत्येक तीसरे दिन प्रयोगशाला मानदंडों के लिए नमूने लेने के पश्चात् उचित चरणों में खुराक बढ़ाई जानी चाहिए। जब विषाक्तता के लाक्षणिक अथवा प्रयोगशाला प्रमाण दिखाई दें, तो खुराक को उचित मात्रा में कम कर देना चाहिए। तत्पश्चात् 10 दिन तक परीक्षण पदार्थ को भालीभांति सहे जाने वाली खुराक स्तर पर देना जारी रखना चाहिए, जिसके पश्चात् प्रयोगशाला मानदंडों के लिए नमूने लिए जाने चाहिए। जैसा कि कृतकों (रोडेंट) के मामले में किया जाता है, प्रभावित ऊतकों का त्याग, आटोप्सी और सूक्ष्मदर्शी जांच की जानी चाहिए।
- iii. 14-28 दिवसीय बारंबार खुराक विषाक्तता अध्ययन : एक रोडेंट (6-10/लिंग/समूह) तथा एक नॉन-रोडेंट (2.31 लिंग/समूह) प्रजातियों की आवश्यकता होगी। तीन खुराक स्तरों पर प्रस्तावित लाक्षणिक मार्ग द्वारा प्रतिदिन खुराकें दी जानी चाहिए, जिनमें सबसे बड़ी खुराक की विषाक्तता देखे जाने योग्य होनी चाहिए, मध्यम खुराक सबसे बड़ी और छोटी खुराकों व बीच की और छोटी खुराक होनी चाहिए। ये खुराकें वरीयतः प्रभावी खुराक के गुणकों के रूप में होनी चाहिए और विषाक्तता से मुक्त होनी चाहिए। निगरानी मानदंडों में शामिल होने चाहिए, पिंजरा साइड की निगरानी, शारीरिक भार के बदलाव, खाद्य/पानी की खुराक/ रक्त जीव-रासायनिक विज्ञान, रुधिर विज्ञान, तथा सभी आंतों व ऊतकों का समग्र एवं सूक्ष्म अध्ययन किया जाना चाहिए।
- iv. 90 दिवसीय बारंबार खुराक विषाक्तता अध्ययन : एक रोडेंट (15-30/लिंग/समूह) तथा एक नॉन-रोडेंट (4-6/लिंग/समूह) प्रजातियों की आवश्यकता होगी। तीन खुराक स्तरों पर प्रस्तावित लाक्षणिक मार्ग द्वारा प्रतिदिन खुराकें दी जानी चाहिए। नियंत्रण के अलावा एक "उच्च-खुराक व्युत्क्रमण" समूह तथा इसका नियंत्रण समूह शामिल किए जाने चाहिए। मानदंडों में शामिल होने चाहिए - नशे के लक्षण (सामान्य चाल-काल, क्रियाकलाप और व्यवहार, आदि), शारीरिक भार, भोजन की खुराक, रक्त जैव-रासायनिक मानदंड, रुधिर विज्ञान संबंधी मान मूत्र विश्लेषण, अंग-भार, आंतों और ऊतकों का समग्र और सूक्ष्म अध्ययन। उपचार को रोकने के 14 दिनों के बाद "व्युत्क्रमण" समूहों (उपचारित और नियंत्रण) में आधे जीवों को छोड़ दिया जाना चाहिए। शेष जीवों को उपचार रोकने के 28 दिन के बाद अथवा लक्षणों की प्राप्ति और / अथवा लाक्षणिक शारीरिक परिवर्तनों के बाद मार दिया जाना चाहिए, और मुख्य अध्ययन में उपयोग किए गए मानदंडों के लिए उनका मूल्यांकन किया जाना चाहिए। "व्युत्क्रमण" समूहों (उपचारित और नियंत्रण) में आधे जीवों को मार दिया जाना चाहिए। शेष जीवों को उपचार रोकने के 28 दिन के बाद अथवा चिन्हों और / अथवा लाक्षणिक शारीरिक परिवर्तनों (जो बाद में आए) के बाद मार दिया जाना चाहिए, और मुख्य अध्ययन में उपयोग किए गए मानदंडों के लिए उनका मूल्यांकन किया जाना चाहिए।
- v. 180 दिवसीय बारंबार खुराक विषाक्तता अध्ययन : एक रोडेंट (15-30/लिंग/समूह) और एक नॉन-रोडेंट (4-6/लिंग/समूह) प्रजातियों की आवश्यकता होगी। नियंत्रण समूह, कम से कम 4 समूह लिए जाने चाहिए। प्रस्तावित लाक्षणिक मार्ग द्वारा तीन क्रमबद्ध खुराक स्तर प्रतिदिन ली जानी चाहिए। मानदंडों में शामिल होने चाहिए, नशे के चिन्ह, शारीरिक भार, खाने की मात्रा, रक्त जैव-रासायनिक विज्ञान, रुधिर विज्ञान, मूत्र विश्लेषण, अंगों का भार, अंगों तथा ऊतकों की समग्र और सूक्ष्म जांच।

1.2 नर प्रजनन शक्ति अध्ययन

एक रोडेंट प्रजप्रति (वरीयतः चूहा) का प्रयोग किया जाना चाहिए। खुराक का चुनाव, चूहे में पिछले 14- अथवा 28 - दिवसीय विषाक्तता अध्ययन के परिणामों से किया जाना चाहिए। तीन खुराक समूह लिए जाने चाहिए, जिनमें सबसे बड़ी खुराक की सर्वांगी अध्ययनों पर न्यूनतम विषाक्तता होनी चाहिए और एक नियंत्रण समूह होना चाहिए। प्रत्येक समूह में 6 वयस्क नर जीव होने चाहिए। जीवों को स्थापित प्रजननशक्ति वाली मादा जीवों के साथ मैथुन हेतु 1:2 के अनुपात में जोड़ा बनाया जाने से पूर्व 28 दिनों तक, लाक्षणिक प्रयोग के लक्षित मार्ग से परीक्षण पदार्थ द्वारा उनका उपचार किया जाना चाहिए।

जोड़ा बनाने के दौरान नर जीवों का औषध-उपचार जारी रहना चाहिए। योनि - डाट देखे जाने तक अथवा 10 दिनों तक, जो भी पहले हो, जोड़े बनाने का कार्य जारी रखा जाना चाहिए। इस प्रकार गर्भवती होने वाली मादाओं की, गर्भधारण के 13 दिन बाद उसकी प्रजननशक्ति के सूचकांक हेतु जांच की जानी चाहिए। अध्ययन के अंत में सभी नर जीवों को सैक्रिफाई कर दिया जाना चाहिए। प्रत्येक टेस्टिस (अंड ग्रंथि) और एपिडिडिमिस का भार अलग से रिकार्ड किया जाना चाहिए। एक एपिडिडिमिस से शुक्राणु की गतिशीलता और आकृति-विज्ञान के लिए उनकी जांच की जानी चाहिए। दूसरे एपिडिडिमिस और दोनों अण्डग्रंथियों की उनके ऊतक विज्ञान के लिए जांच की जानी चाहिए।

1.3 मादा प्रजनन और विकासत्मक विषाक्तता अध्ययन

इन अध्ययनों को, (परिशिष्ट I, मद 4.4 देखें) उन सभी औषधों के मामले में चलाये जाने की आवश्यकता है, जिनका अध्ययन अथवा प्रयोग गर्भधारण योग्य आयु की महिलाओं में किए जाने का विचार है। खंड I, II और III अध्ययन (नीचे देखें) एब्लिनो चुहियों में अथवा चूहों में, किए जाएंगे और खंड II अध्ययन में दूसरी जांच प्रजाति के तौर पर एब्लिनो खरगोशों को भी शामिल किया जाना चाहिए।

1.3.1 मादा प्रजनन शक्ति अध्ययन (खंड I) : यह अध्ययन एक रोडेंट प्रजाति (चूहे को प्राथमिकता दी जाएगी) में किया जाना चाहिए। मैथुन से पर्याप्त दिन पहले (नरों में 28 दिन और मादा में 14 दिन) शुरू कर, नर और मादा, दोनों को ओषध दिया जाना चाहिए। मैथुन के दौरान और, तत्पश्चात् गर्भधारण काल के दौरान ओषध उपचार जारी रहना चाहिए। तीन क्रमबद्ध खुराकों का प्रयोग किया जाना चाहिए, अधिकतम खुराक (सामान्यतः पिछले सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों से प्राप्त एमटीडी) से माता - पिता जीवों का आम स्वास्थ्य प्रभावित नहीं होना चाहिए। प्रति खुराक समूह में न्यूनतम 15 नर और 15 मादाओं का प्रयोग किया जाना चाहिए। नियंत्रण समूह तथा उपचारित समूह का आकार समान होना चाहिए। ओषध देने का मार्ग वही होना चाहिए जिसका उपचारात्मक प्रयोग के लिए इरादा हो।

मां जीवों को बच्चे जनने देना चाहिए और पिल्लों के दूध छोड़ने तक चिकित्सा जारी रखी जानी चाहिए। मां जीवों के शारीरिक भार, खाद्य की मात्रा, नशे के लाक्षणिक संकेतों, मैथुन व्यवहार, गर्भधारण/ प्रसव अवधि के आगे बढ़ने, गर्भधारण काल की संबाई, प्रसव, प्रसव-पश्चात् स्वास्थ्य और समग्र शरीर-विकृति विज्ञान (और प्रभावित अंगों का ऊतक विकृतिविज्ञान) के बारे में देखे गए तथ्य रिकार्ड किए जाने चाहिए। उपचारित और नियंत्रण वर्ग, दोनों के पिल्लों की नशे के सामान्य लक्षणों, विभिन्न उपचार समूहों में लिंग-वार वितरण, शारीरिक भार, वृद्धि के मानदंडों, जीवित रहने, समग्र जांच और आटोप्सी के बारे में निगरानी की जानी चाहिए। प्रभावित अंगों की ऊतक-विकृति विज्ञान जांच की जानी चाहिए।

1.3.2 भ्रूण-विकृति अध्ययन (खंड II) : एक रोडेंट (कृतक) (अधिमानतः चूहा) और एक नॉन-रोडेंट (खरगोश) प्रजाति का प्रयोग किया जाएगा। खंड I के लिए निर्धारित तीन खुराक स्तरों की ही भांति, अंग-उत्पत्ति के संपूर्ण समय के दौरान ओषध दिया जाना चाहिए। सबसे बड़ी खुराक से मां को न्यूनतम विषाक्तता होनी चाहिए और न्यूनतम खुराक को इंसानों में लाक्षणिक उपयोग हेतु प्रस्तावित खुराक के अनुपात में अथवा उसका गुणक होना चाहिए। ओषध देने का मार्ग वही होना चाहिए जैसा मानव उपचारात्मक उपयोग के लिए इरादा है।

नियंत्रण और उपचारित समूहों में प्रत्येक खुराक स्तर पर न्यूनतम 20 गर्भवती रैट (अथवा चुहियों) और 12 खरगोश होने चाहिए। प्रत्येक समूह में आधे जीवों की सीजेरियन सैक्सनिंग (रैट्स में 20 वां दिन और खरगोशों में 30 वां दिन) की जानी चाहिए और शेष को स्वतः बच्चे जनने देना चाहिए। निगरानी मानदंडों में शामिल होने चाहिए : (माताएं) नशे के लक्षण, शारीरिक भार पर प्रभाव, खाद्य मात्रा पर प्रभाव, गर्भाशय, अंडाशय और गर्भाशय तत्वों की जांच कार्पोरा ल्यूटिया की संख्या, प्रत्यारोपण स्थल, रिजॉर्प्शन (घुलन) (यदि कोई हो); तथा भ्रूणों के लिए कुल संख्या, लिंग, शरीर की लंबाई, भार और समग्र/आंतों/ कंकाल तंत्र की असामान्यताएं, यदि कोई हों।

1.3.3 प्रसवकालीन (गर्भ के 7वें माह से जन्म के प्रथम सप्ताह तक) अध्ययन (खंड III) : इस अध्ययन की विशेषरूप से ऐसी परिस्थितियों के लिए सिफारिश की जाती है, जहां ओषध को गर्भवती अथवा दूध पिलाने वाली माताओं को लंबी अवधियों तक दिया जाना हो अथवा जहां भ्रूण के विकास पर संभावित प्रतिकूल प्रभावों के संकेत मौजूद हों। एक रोडेंट (वरीयतः रैट) प्रजाति की आवश्यकता होगी। मानव खुराकों के गुणक के साथ तुलना योग्य स्तर पर खुराक दी जानी चाहिए और लाक्षणिक उपचार में जिस मार्ग को उपयोग करने का विचार हो उसी मार्ग का प्रयोग किया जाना चाहिए। न्यूनतम 4 समूह (नियंत्रण समूह सहित) होने चाहिए और प्रत्येक में 15 माताएं होनी चाहिए। गर्भावस्था के अंतिम ट्रिमेस्टर (गर्भधारण के 15वें दिने से) ओषध दिया जाना चाहिए और फिर संपूर्ण दूध पिलाने और छुड़ाने के दौरान वह खुराक दी जानी चाहिए, जिससे कम भ्रूण नुकसान होता हो। उसके बाद माताओं को सैक्रिफाई कर दिया जाना चाहिए और नीचे किए गए वर्णन के अनुसार उनकी जांच की जानी चाहिए। एफ1 पीढ़ी के प्रत्येक शिशु समूह से एक नर और एक मादा का चुनाव (प्रत्येक समूह में कुल 15 नर और 15 मादाएं) दूध के छुड़ाने समय किया जाना चाहिए और ओषध-घोल अथवा परीक्षण पदार्थ से उनका उपचार (ऊपर बताए गए खुराक स्तरों से) उस संपूर्ण अवधि के दौरान किया जाना चाहिए जब तक वे बढ़कर परिपक्व होकर, जोड़े बनाने, गर्भधारण, प्रसव और दूध पिलाने का कार्य करें। इस प्रकार एफ1 पीढ़ी के मैथुन कार्य-निष्पादन और प्रजनन शक्ति का मूल्यांकन एफ2 पीढ़ी प्राप्त करने के लिए किया जाना चाहिए जिसके वृद्धि मानदंडों की निगरानी दूध छोड़ने तक की जानी चाहिए। मूल्यांकन के मानदंड वही होने चाहिए जैसा पहले वर्णन किया गया है (3.4.1)। अध्ययन के अंत में जीवों को समाप्त कर दिया जाना चाहिए और निगरानी मानदंडों में ये शामिल होने चाहिए - (माताएं) शारीरिक भार, खाने की मात्रा, नशे के सामान्य लक्षण, गर्भधारण/ प्रसव अवधियों की प्रगति, और समग्र शरीर - विकृति विज्ञान (यदि कोई हों); तथा पिल्लों के लिए नैदानिक चिन्ह, खुराक समूहों में लिंग-वार वितरण, शारीरिक भार, वृद्धि के मानदंड, समग्र जांच, जीवित रहने की दर और आटोप्सी (यदि जरूरी हो) तथा जहां आवश्यकता हो, ऊतक - विकृति विज्ञान।

1.4 स्थानीय विषाक्तता

ये अध्ययन (परिशिष्ट I, मद 4.5 देखें) तब आवश्यक हैं, जब नए ओषध को मनुष्यों में किसी विशेष मार्ग (मुंह के अलावा कोई दूसरा मार्ग) के जरिए उपयोग किए जाने का प्रस्ताव हो। उपयुक्त प्रजातियों (जैसे कि गिनि पिग अथवा खरगोश) में स्थानीय प्रभावों को तय करने के लिए ओषध को उपयुक्त जगह (जैसे कि त्वचा अथवा / योनि श्लेष्म सिल्ली पर) लगाया जाना चाहिए। इन अध्ययनों के लिए विशेष अध्ययन डिजाइन में

शामिल होने चाहिए - तीन खुराक स्तर और उपचार न किए गए और/अथवा ओषध-घोल नियंत्रण, अधिमानतः 2 प्रजातियों का उपयोग, तथा उपचार की अवधि में वृद्धि के साथ बढ़ता हुआ समूह आकार। जहां शरीर रचना अथवा मानवीय कारणों से खुराक सीमित की गई हो अथवा घुलनशीलता PH अथवा स्फूर्त (टोनिंसिटी) के कारण ओषध की सांद्रता को एक खास स्तर से ज्यादा नहीं बढ़ाया जा सकता, इस संबंध में एक स्पष्ट कथन दिया जाना चाहिए। यदि ओषध लगाने के स्थान से उसे अवशोषित किया जाता है, तो उचित सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों की भी आवश्यकता होगी।

टिप्पणियां:

- i. **त्वचा विषाक्तता अध्ययन :** यह अध्ययन खरगोशों तथा चूहों में किया जाना चाहिए। परीक्षण पदार्थ को उसकी लाक्षणिक खुराक के स्तर पर प्रतिदिन स्थानिक (त्वचा पर) रूप से लगाया जाना चाहिए। परीक्षण पदार्थ को बाल हटाई गई त्वचा पर लगाया जाना चाहिए, जिसमें कुल शारारिक सतह क्षेत्रफल का 10% से अधिक भाग शामिल नहीं होना चाहिए। द्रव पदार्थों को अपने स्थान पर बनाए रखने के लिए पोरस गेज ड्रेसिंग का प्रयोग किया जाना चाहिए। परीक्षण पदार्थ की अलग-अलग सांद्रता के फार्मुलेशन (न्यूनतम 3) का प्रयोग किया जाना चाहिए, जो लाक्षणिक खुराक स्वरूप से कई गुना अधिक हों। प्रयोग की लाक्षणिक अवधि के आधार पर, प्रयोग की अवधि 7 से लेकर 90 दिन तक की हो सकती है। जहां आरंभिक अध्ययनों में संपूर्ण त्वचा पर उत्तेजना दिखाई दे, बाद के बारंबार खुराक अध्ययन में एक उपचार समूह (रिकवरी ग्रुप) को शामिल किया जाना चाहिए। पारिणामों के मूल्यांकन हेतु स्थानिक लक्षणों (एरिथीमा, ईडेमा और ईशर फार्मेशन) तथा ओषध लगाए जाने वाले स्थान की ऊतक-विज्ञान संबंधी जांच का उपयोग किया जाना चाहिए।
- ii. **गिनी पिग में आर्मस्ट्रॉंग/हारबर जांच द्वारा फोटो-एलर्जी अथवा त्वचा फोटो - विषाक्तता की जांच की जानी चाहिए।** यह जांच तब की जानी चाहिए जब ओषध अथवा कोई उपपाचन तत्त्व किसी ऐसे एजेंट से संबंधित हो जो प्रकाश-संवर्धनशीलता उत्पन्न करे अथवा क्रिया की प्रकृति से ऐसी संभावना का संकेत मिलता हो (उदाहरण के लिए, ल्यूकोडर्मा के उपचार में उपयोग किए जाने वाले ओषध)। 8 जीवों में पूर्व जांच द्वारा अल्ट्रावायलेट संपर्क (10J/cm²) सहित अथवा रहित, 4 सांद्रताओं की स्क्रीनिंग की जानी चाहिए (2 घंटे ± 15 मिनट के लिए मरहम उपयोग)। 24वें और 48वें घंटे में रिकार्ड किए गए तथ्यों का उपयोग, अधिकतम गैर - उत्तेजक खुराक का निर्धारण करने के लिए किया जाना चाहिए। मुख्य जांच, 10 जांच जीवों तथा 5 नियंत्रण जीवों के साथ की जानी चाहिए। पूर्वजांच से चुनी गई खुराक के साथ प्रवेश में 2 घंटे ± 15 मिनट के लिए 0.3 ml/पैच का प्रयोग किया जाना चाहिए, तथा उसके बाद 10J/cm² का अल्ट्रावायलेट संपर्क कराया जाना चाहिए। इसे जांच के 0, 2, 4, 7, 9 और 11वें दिन दोहराया जाना चाहिए। जांच के 20 वें से 24 वें दिन के बीच जांच पदार्थ की उसकी सांद्रता के साथ जीवों को परखा जाना चाहिए, जिसमें उसी प्रकार का 2 घंटे का ओषध - प्रयोग तथा उसके पश्चात् 10J/cm² का अल्ट्रावायलेट प्रकाश संपर्क कराया जाना चाहिए। परखे जाने के 24 घंटे और 48 घंटे पश्चात् परखी गई जगह पर एरिथीमा और ईडेमा बनने की जांच और ग्रेडिंग की जानी चाहिए। मस्क एम्बेट अथवा सोरलिन जैसे घनात्मक यथास्थ (कंट्रोल) का उपयोग किया जाना चाहिए।
- iii. **योनि विषाक्तता जांच :** यह अध्ययन खरगोश अथवा कुत्ते पर किया जाना है। जांच पदार्थ को स्थानिक तौर पर (योनि श्लेष्म) पेसरी, क्रीम अथवा विलेप के रूप में लगाया जाना चाहिए। प्रत्येक खुराक समूह में 6 से 10 जीव लिए जाने चाहिए। दैनिक मानव खुराक के गुणक प्राप्त करने हेतु, जांच पदार्थ की ऊंची सांद्रताओं अथवा दैनिक रूप से अनेक बार लगाये जाने की विधियों का प्रयोग किया जाना चाहिए। ओषध उपचार की न्यूनतम अवधि 7 दिन है (लाक्षणिक उपयोग के अनुसार अधिक), और इसमें अधिकतम 30 दिनों की सीमा शर्त शामिल है। निगरानी मानदंडों में शामिल होने चाहिए - योनिमार्ग में सूजन अथवा उसका बंद हो जाना तथा योनि दीवार का ऊतक-विवृति विज्ञान।
- iv. **मलाशयी सहनशीलता जांच :** मलाशय उपयोग के लिए आशयित सभी ओषधों के मामले में, यह जांच खरगोशों और कुत्तों में की जानी चाहिए। प्रति खुराक समूह 6 से 10 जीव लिए जाने चाहिए। दैनिक मानव खुराक के गुणक प्राप्त करने के लिए, प्रति मलाशय, मानव खुराक के साथ तुलनीय मात्रा में (अथवा अधिकतम संभव मात्रा में) फार्मुलेशन को रोज एक बार अथवा कई बार प्रयोग वि या जाना चाहिए। प्रयोग की न्यूनतम अवधि 7 दिन है (लाक्षणिक उपयोग के अनुसार अधिक), और अधिकतम सीमा शर्त 30 दिनों की है। वर्तियों (सपोजिटरीज) का आकार छोटा हो सकता है, किंतु ओषध की मात्रा, प्रस्तावित मानव खुराक से कई गुना ज्यादा होनी चाहिए। निगरानी मानदंडों में शामिल होने चाहिए, लाक्षणिक चिन्ह (पिछली तरफ स्टाइडिंग), दर्द के चिन्ह, मल में खून और अथवा म्यूकस, गुदा क्षेत्र/अवरोधिनी (स्फिक्टर) की दशा, मलाशय म्यूकोसा की समग्र और (यदि आवश्यक हो) ऊतक-विज्ञान संबंधी जांच।
- v. **आंत्रेतर ओषध :** शिराओं अथवा मांसपेशियों के भीतर अथवा त्वचा के ठीक नीचे अथवा त्वचा के अंदर दिए जाने वाले इंजेक्शन के उत्पादों के मामले में, सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों में इंजेक्शन के स्थान की विशिष्ट तौर पर समग्र तथा सूक्ष्म जांच की जानी चाहिए। यदि आवश्यक हो, प्रतिकूल प्रभावों को उलटने की प्रवृत्ति को मामला दर मामला आधार पर तय किया जाए।
- vi. **नेत्रीय विषाक्तता अध्ययन (आंखों में डाले जाने वाले उत्पादों के लिए) :** ये अध्ययन दो प्रजातियों में किए जाने चाहिए, जिनमें से एक अल्बिनो खरगोश होना चाहिए जिसकी नेत्रीय झिल्ली (कंजक्टिवल सैक) पर्याप्त बड़ी होती है। छोटी नेत्रीय झिल्ली वाले जानवरों के मामले में ओषध को सीधे ही कॉर्निया में पहुंचाना सुनिश्चित करना चाहिए। तरल, विलेप, जेल अथवा नरम कांटेक्ट लेसों (ओषध से संतृप्त) का प्रयोग किया जाना चाहिए। बारंबार खुराक अध्ययनों के लिए संपर्क सांद्रताओं तथा एक उपचार समूह की आवश्यकता का पता लगाने के लिए, आरंभिक एकल

खुराक प्रयोग किया जाना चाहिए। मानव संपर्क की प्रस्तावित अवधि पर ही अंतिम अध्ययन की अवधि निर्भर करेगी, जिस पर अधिकतम 90 दिनों के अध्ययन होगी। सुरक्षा मार्जिन को प्रदर्शित करने के लिए मानव खुराक से अधिक दो अलग अलग सांद्रताओं का प्रयोग किया जाना चाहिए। तीव्र अध्ययनों में, एक आंख का उपयोग औषध देने के लिए किया जाना चाहिए और दूसरी आंख को यथास्थ (कंट्रोल) के तौर पर रखा जाना चाहिए। बारंबार खुराक अध्ययनों में एक अलग यथास्थ समूह को शामिल किया जाना चाहिए।

कार्निटा, आइरिस और एक्वस ट्यूमर में परिवर्तनों का पता लगाने के लिए स्लिट-लैंप जांच की जानी चाहिए। कार्निटा और कंजंक्टिवा के सर्फेस एपीथेलियम में खराबियों की पहचान के लिए फ्लोरिसेंट डाई (सोडियम फ्लोरिसिन 0.25 से 1.0%) का प्रयोग किया जाना चाहिए। अंतः नेत्रीय तनाव में परिवर्तनों की निगरानी एक टोनोमीटर द्वारा की जानी चाहिए। डेविडसन अथवा जैकर द्रव में निर्धारण के पश्चात अध्ययन के अंत में आंखों की उत्तक-विज्ञान संबंधी जांच की जानी चाहिए।

- vii. **अंतःश्वसन (इनहेलेशन) विषाक्तता अध्ययन :** ये अध्ययन उस फार्मुलेशन का प्रयोग करते हुए, जिसका अंततः विपणन किए जाने का प्रस्ताव है, एक कृतक और एक गैर-कृतक (नॉन-रोडेंट) में किए जाएंगे। मानव संपर्क की आशयित अवधि के अनुसार, तीव्र, उप-तीव्र और दीर्घकालिक विषाक्तता अध्ययन किए जाने चाहिए। मानक सर्वांगी विषाक्तता अध्ययन डिजाइनों (ऊपर वर्णित) का उपयोग किया जाना चाहिए। गैसों और भाप संपूर्ण शारीरिक संपर्क वाले चैंबरों में दी जानी चाहिए। वायु-विलय (एयरोसोल) केवल-नाक पद्धति से ही दिए जाएंगे। जांच पदार्थ के संपर्क समय और सांद्रताओं (5 मि.ग्रा./ली की सीमित खुराक) का समायोजन यह सुनिश्चित करने हेतु किया जाना चाहिए कि संपर्क का स्तर, मानव के लिए आशयित संपर्क स्तर के गुणकों के साथ तुलनीय हो। तीन खुराक समूह और एक कंट्रोल (और साथ में औषध-घोल कंट्रोल, यदि आवश्यक हो) अपेक्षित हैं। संपर्क की अवधि में परिवर्तन हो सकता है किंतु इस पर प्रतिदिन अधिकतम 6 घंटे तथा सप्ताह में पांच दिनों की अधिकतम सीमा शर्त लागू होगी। जांच पदार्थ से संपर्क की अवधि के दौरान खाद्य और पानी बंद कर दिए जाने चाहिए।

स्पर्क चैंबर का तापमान, आर्द्रता और प्रवाह दर को रिकार्ड किया जाना चाहिए व उसकी सूचना दी जानी चाहिए। 4 माइक्रॉन के कणों के आकार वाले जांच पदार्थ (विशेषकर एयरोसोल के लिए) से संपर्क का प्रमाण उपलब्ध कराया जाना चाहिए, जिसमें 25% या उससे अधिक का आकार 1 माइक्रॉन होना चाहिए। सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों अथवा सुरक्षा मार्जिन के निर्धारण के नियमित मानदंडों साथ-साथ श्वसन दर पर प्रभाव श्वासनली द्रव जांच के तथ्यों, श्वासनली मार्गों तथा फेफड़ों के ऊतकों की उत्तक-विज्ञान जांच भी शामिल की जानी चाहिए।

1.5 एलर्जिसिटी / अतिसेवेदनशीलता :

मानक जांचों में गिनी पिग महत्तम वृद्धि जांच (जी पी एम टी) और चूहे में स्थानिक लिफ नोड जांच (एल एल एन ए) शामिल हैं। इन दोनों में से किसी भी एक को किया जा सकता है।

टिप्पणियां :

- गिनी पिग महत्तम वृद्धि जांच :** यह जांच दो चरणों में की जानी है; पहला, अधिकतम गैर-उत्तेजक और न्यूनतम उत्तेजक खुराकों का निर्धारण और दूसरा मुख्य जांच। आरंभिक अध्ययन के भी दो हिस्से होंगे। अंतः त्वचा प्रवेश खुराक के निर्धारण के लिए, 4 नर और 4 मादा जीवों के बैच में एक ही मार्ग से 4 खुराक स्तरों की जांच की जानी चाहिए (प्रत्येक लिंग में 2 को फ्रायंड (Freund's) का ओषध दिया जाना चाहिए)। प्रवेश के लिए न्यूनतम उत्तेजक खुराक का प्रयोग किया जाना चाहिए। इसी प्रकार, परखने (चुनौती) के लिए एक स्थानिक न्यूनतम उत्तेजक खुराक का निर्धारण किया जाना चाहिए। इसे नरों तथा 2 मादाओं में सिद्ध किया जाना चाहिए। मुख्य अध्ययन में, प्रत्येक समूह में न्यूनतम 6 नर और 6 मादा जीवों का प्रयोग किया जाना चाहिए। एक जांच समूह और एक कंट्रोल (यथास्थ) समूह का उपयोग किया जाना चाहिए। एक और सकारात्मक कंट्रोल समूह को रखने को प्राथमिकता दी जानी चाहिए। स्थानिक चुनौती (21वें दिन) के साथ अंतः त्वचा प्रवेश (प्रथम दिन) किया जाना चाहिए। यदि कोई प्रतिक्रिया नहीं होती, तो प्राथमिक चुनौती के 7-30 दिनों बाद पुनः चुनौती कार्य किया जाना चाहिए। मूल्यांकन मानदंडों के तौर पर एरीथीमा और ईडीमा (व्यक्तिगत स्कोर तथा महत्तम वृद्धि ग्रेडिंग) का प्रयोग किया जाना चाहिए।
- स्थानिक लसीका ग्रन्थि (लिफ नोड) जांच :** इस जांच में प्रयोग किए जाने वाले माइस एक ही लिंग के होने चाहिए, या तो केवल नर या फिर केवल मादाएं। औषध उपचार कान की त्वचा पर दिया जाएगा। तीन क्रमबद्ध खुराकें, जिनमें सबसे बड़ी खुराक अधिकतम गैर-उत्तेजक (नॉन - इरिटेंट) खुराक हो और ओषध-घोल कंट्रोल, दिए जाने चाहिए। प्रति समूह न्यूनतम 6 माइस का प्रयोग किया जाना चाहिए। तीन निरंतर दिनों पर, कान की त्वचा पर जांच पदार्थ लगाया जाना चाहिए और 5वें दिन, 1.V.3 H- थाइमाईडीन अथवा प्रोमो - डीआक्सी - यूरीडीन (BrdU) के 5 घंटे पश्चात् ड्रेनिंग ऑरिक्यूलर लिफ नोड (कान की निकासी लीसका ग्रन्थि) को काट दिया जाना चाहिए। परिणामों के मूल्यांकन के लिए 3H - थाइमाईडीन में वृद्धि अथवा BrdU को शामिल करने को मानदंड के तौर पर उपयोग किया जाना चाहिए।

1.6 जातिविषाक्तता (जीनोटॉक्सिसिटी)

अन्य आंकड़ों की अनुपस्थिति में, जीनोटॉक्सिक योगिकों को पार-जातीय कार्सिनोजन (ट्रांस - स्पेसीज कार्सिनोजन) माना जाएगा, जिसका अर्थ है मनुष्यों के लिए खतरा। इस प्रकार के योगिकों के दीर्घावधि कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययन नहीं किए जाएंगे। तथापि, यदि लंबी समयवधि तक

ऐसे औषध को दीर्घकालिक बीमारी या दूसरी दशाओं में दिए जाने का विचार हो तो शुरूआती ट्यूमरजन्यता प्रभावों की पहचान के लिए एक दीर्घकालिक विषाक्तता अध्ययन (एक वर्ष तक) की आवश्यकता हो सकती है।

जातिविषाक्तता जांचें इन-विट्रो (शरीर से बाहर) और इन-विवो (शरीर में) जांचें होती हैं, जो ऐसे योगिकों की पहचान करने के लिए की जाती हैं, जो प्रत्यक्ष अथवा अप्रत्यक्ष तौर पर आनुवंशिक नुकसान उत्पन्न कर सकते हों। इन जांचों से डी एन ए को नुकसान के संबंध में खतरे की पहचान होनी चाहिए अथवा नुकसान का निर्धारण होना चाहिए।

सामान्यतः निम्नलिखित जांच श्रृंखला को चलाए जाने की संभावना है:

- i) जीवाणुओं में जीन परिवर्तन हेतु जांच
- ii) स्तनधारी जीवों की कोशिका के साथ, क्रोमोसोम को नुकसान के कोशिका आनुवंशिक मूल्यांकन के साथ एक इन-विट्रो जांच अथवा एक इन-विट्रो माउस लिफोमा टी जांच
- iii) कृतक (रोडेंट) रक्त-निर्माण कोशिकाओं का प्रयोग करते हुए क्रोमोसोम के नुकसान हेतु एक इन विवो जांच।

मानक श्रृंखला में प्राप्त परिणामों की जातिविषाक्तता जांच की और छान-बीन हेतु, मानक (जांच) श्रृंखला के अलावा दूसरी जाति-विषाक्तता जांच विकल्पों का कार्य करती हैं, जैसे कि डी एन ए अभिवर्तकों (नए बनने वाले तत्वों), डी एन ए लड़ी टूटने, डी एन ए मरम्मत अथवा पुनः संयोजन मापन हेतु, क्री जाने वाली जांचें। केवल अति विशेष दशाओं में ही, जहां तकनीकी कारणों से मानक श्रृंखला की एक अथवा अधिक जांचों का प्रयोग नहीं किया जा सकता हो, वहाँ वैकल्पिक वैध जांचें विकल्प का कार्य कर सकती हैं, बशर्ते, इस तर्क के समर्थन में पर्याप्त वैज्ञानिक औचित्य उपलब्ध कराया जाए कि दी गई मानक श्रृंखला जांच उपयुक्त नहीं बैठती।

इन - विट्रो और इन-विवो दोनों ही अध्ययन किए जाने चाहिए। इन-विट्रो अध्ययनों में एम्स स्लोनेला जांच तथा उत्पन्न की गई (कल्चर्ड) कोशिकाओं में क्रोमोसोम विकार (सी ए) शामिल होने चाहिए। इन-विवो अध्ययनों में माक्रोन्यूक्लियस जांच (एम एन ए) अथवा सी ए शामिल होनी चाहिए, जो रोडेंट अस्थि मज्जा में की जाएं। सी ए के आंकड़ा विश्लेषण में 'अंतरालों' (गैप्स) का विश्लेषण शामिल होना चाहिए। **कोशिका विषाक्त कैसररोधी एजेंट** : चरण I और II परिक्षणों से पहले जातिविषाक्तता आंकड़ों की आवश्यकता नहीं होती। किंतु चरण III के परीक्षणों हेतु आवेदन करने के पूर्व ये अध्ययन पूरे कर दिए जाने चाहिए।

टिप्पणियां :

एम्स (AMES) जांच (सलोनेला में परिवर्तन - विपरीत जांच) : एस. टाइफिम्यूरियम टेस्टर स्ट्रेन जैसे कि TA97A, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA97 अथवा एस्चेरिशिया कोली WP2 uvr A अथवा एस्चेरिशिया कोली WP2 uvr A (pkm101) का प्रयोग किया जाना चाहिए।

- i. इन विट्रो संपर्क (उपापचयी प्रेरण सहित अथवा रहित, S9 मिक्स) कम से कम 5 लाग के खुराक स्तर पर किया जाना चाहिए। "विलायक" और "धनात्मक कंट्रोल" में क्रमशः 9 - अमीनो - एक््रीडाइन, 2 - नाइट्रोफ्लोरीन, सोडियम एजाइड और माइटोमाइसिन सी शामिल हो सकते हैं। प्रत्येक सेट में न्यूनतम तीन प्रतिकृतियां (रेप्लिकेट) होनी चाहिए। स्पांटोनियस रिवर्टेन्ट्स की तुलना में रिवर्टेन्ट्स की संख्या में 2.5 गुना (अथवा अधिक) वृद्धि धनात्मक मानी जाएगी।
- ii. इन-विट्रो कोशिका-आनुवंशिक परख: कोशिका फंडी का प्रयोग करते हुए इन विट्रो-कोशिका - आनुवंशिक जांच के लिए वांछित विषाक्तता स्तर होना चाहिए - उत्पन्न की गई कोशिकाओं (कल्चर) के सम्मिलित अथवा कोशिकाओं की संख्या में 50% से भी अधिक की कमी। लिफोसाइट कल्चर्स के लिए मिटोटिक इंडेक्स (सूची सूचकांक) में 50% से भी अधिक की रुकावट पर्याप्त मानी जाती है। CHO कोशिकाओं में अथवा कल्चर में मानव लिफोसाइट पर किया जाना चाहिए। इन-विट्रो संपर्क (उपापचयी प्रेरण सहित अथवा रहित, S9 मिक्स), कम से कम 3 लॉग खुराक का प्रयोग करके किया जाना चाहिए। विलायक तथा धनात्मक कंट्रोल शामिल किया जाना चाहिए। माइटोमाइसिन जैसे धनात्मक कंट्रोल का प्रयोग किया जाना चाहिए। प्रत्येक सेट में न्यूनतम तीन प्रतिकृतियां होनी चाहिए मूल्यांकन के मानदंड के तौर पर, मेटाफेज क्रोमोसोमों में बढ़े हुए विकारों की संख्या का उपयोग किया जाना चाहिए।
- iii. इन-विवो माइक्रोन्यूक्लियस जांच : एक रोडेंट प्रजाति की (वरीयतः माउस) की आवश्यकता होती है। जांच पदार्थ को देने का मार्ग वही होना चाहिए जिस मार्ग का उपयोग मानवों में किए जाने का विचार है। प्रति खुराक समूह प्रति लिंग पांच जीवों का प्रयोग किया जाना चाहिए। न्यूनतम तीन खुराक स्तरों, और "विलायक" तथा "धनात्मक" कंट्रोल (यथास्थ) की जांच की जानी चाहिए। एक धनात्मक कंट्रोल, जैसे कि मिटोमाइसिन C अथवा साइक्लो फॉस्फामाइड का प्रयोग किया जाना चाहिए। खुराक देने का कार्य अध्ययन के दिवस 1 और 2 पर किया जाना चाहिए और उसके बाद अंतिम इंजेक्शन के 6 घंटों बाद जीवों को समाप्त कर दिया जाना चाहिए। दोनों फेमोरा से अस्थि-मज्जा निकालकर उसे जानवरों के भ्रूण सीरम से फ्लश करके (20 मिनट), गोतियां बनाकर कांच की स्लाइडों पर उसे लीपा जाना चाहिए। जीम्सा-में गुइनवाल्ल स्टैनिंग की जानी चाहिए और मूल्यांकन मानदंडों के तौर पर पालीक्रोमेटिक एरिथ्रोसाइट्स में माइक्रोन्यूक्लाई की बड़ी हुई संख्या का उपयोग किया जाना चाहिए (न्यूनतम 1000)।

iv. इन-विवो कोशिकाओं आनुवंशिक (साइटोजेनेटिक) जांच : एक रोडेंट प्रजाति (वरीयतः रैट) का प्रयोग किया जाना चाहिए। जांच पदार्थ को देने का मार्ग वहीं होना चाहिए जिसका उपयोग मानवों में किए जाने का विचार है। प्रति खुराक समूह प्रतिलिंग पांच जीवों का प्रयोग किया जाना चाहिए। न्यूनतम तीन खुराक स्तरों और "विलायक" तथा "धनात्मक" कंट्रोल की जांच की जानी चाहिए। धनात्मक कंट्रोल में साइक्लोफॉस्फमाइड शामिल हो सकता है। दिवस 1 पर खुराक दी जानी चाहिए और उसके 22 घंटे पश्चात् पेट की झिल्ली के अंदर कोल्चीसाइन दिया जाना चाहिए। कोल्चीसाइन दिए जाने के 2 घंटे पश्चात् जीवों को समाप्त कर दिया जाना चाहिए। दोनों फेमोरा से अस्थि-मज्जा निकालकर उसे हाइपटोनिक सेलन (नमकीन) से फेल्स किया जाना चाहिए (20 मिनट), उसकी गोलियां बनाकर कार्नाय द्रव में पुनः लटकाया जाना चाहिए। एक बार फिर कोशिकाओं की गोलियां बनाई जाएंगी और उन्हें पाश्चर पिपेट वाली स्वच्छ कांच की रलाइड पर डाला जाएगा। जाम्सा स्टेनिंग की जानी चाहिए और मूल्यांकन मानदंडों के तौर पर मेटाफेज क्रोमोसोम में बड़े हुए विकारों (न्यूनतम 100) का प्रयोग किया जाना चाहिए।

1.7 कार्सिनोजेनेसिटी (परिशिष्ट I, मद 4.8 देखें)

कार्सिनोजेनेसिटी अध्ययन उन सभी ओषधों के मामले में किए जाने चाहिए जिनका लाक्षणिक प्रयोग 6 माह से अधिक समय तक किए जाने की संभावना है, और उन ओषधों के मामले में भी, जिनका प्रयोग दीर्घकालिक तथा आवर्ती दशाओं में बार-बार तथा रुक कर किए जाने की संभावना है। कार्सिनोजेनेसिटी अध्ययन उन ओषधों के मामलों में भी किए जाने की आवश्यकता है यदि उत्पाद वर्ग में कार्सिनोजनक संभावना के पहले के प्रदर्शन के कारण उनकी कार्सिनोजनक संभावना के बारे में चिंताएं हों, जो कि मानवों की दृष्टि से प्रासंगिक समझी जाती हो अथवा जहां संरचना - सक्रियता संबंध से कार्सिनोजनक के खतरे का संकेत मिलता हो अथवा जब बारंबार खुराक विषाक्तता अध्ययनों में प्रीनियोप्लास्टिक घावों के प्रमाण मौजूद हों अथवा जब मूल योगिकों अथवा उपापचयी (मेटाबोलाइट) तत्वों के दीर्घावधि ऊतक-धारण का परिणाम स्थानिक ऊतक प्रतिक्रियाओं अथवा अन्य शरीर-विकृति विज्ञान संबंधी प्रतिक्रियाओं के रूप में सामने आए।

कुछ गंभीर रोगों के उपचार हेतु विकसित किए गए भेषजों के मामले में, विपणन स्वीकृति प्राप्त करने से पहले कार्सिनोजेनेसिटी जांचों को चलाए जाने की आवश्यकता नहीं है, यद्यपि ये अध्ययन विपणन की अनुमति मिलने के पश्चात् चलाए जाने चाहिए।

ऐसे मामलों में, जाहं चिन्हित जनसंख्या वर्ग में प्रत्याशित जीवनकाल छोटा हो (अर्थात् 2-3 वर्ष से कम) - वहां दीर्घावधि कार्सिनोजेनेसिटी अध्ययनों की आवश्यकता नहीं होगी। ऐसे मामलों में, जहां कैंसर का उपचारी एजेंट सामान्यतः कामयाब रहता है और जीवनकाल में उल्लेखनीय वृद्धि होती है, बाद में फिर से कैंसर होने की चिंताएं हो सकती हैं। जब ऐसे औषधों को ट्यूमर रहित रोगियों में सहायक उपचार के तौर पर उपयोग किए जाने का अथवा गैर-कैंसर चिन्हों में लंबे समय तक उपयोग करने का विचार हो, तो कार्सिनोजेनेसिटी अध्ययन आवश्यक हो सकते हैं / होंगे।

जब तक रोगी जनसंख्या वर्ग के बारे में विशेष चिंताएं न हों, बड़े पैमाने के लाक्षणिक परीक्षणों को चलाने से पहले, अग्रिम तौर पर, पूर्ण किए गए रोडेंट कार्सिनोजेनेसिटी अध्ययनों की आवश्यकता नहीं है।

कार्सिनोजेनेसिटी अध्ययन कृतक (रोडेंट) प्रजातियों में किए जाने चाहिए (चूहे को वरीयता दी जानी चाहिए)। मूषक का उपयोग उचित वैज्ञानिक औचित्य के साथ किया जाए। जीवों की चुनी गई नसल में स्वतः ट्यूमर होने की घटनाएं अत्यधिक अथवा बहुत कम नहीं होनी चाहिए।

न्यूनतम तीन खुराक स्तरों का प्रयोग किया जाना चाहिए। सबसे बड़ी खुराक अल्प-घातक होनी चाहिए, और इससे जीवों की जीवनकाल में प्रत्याशित सामान्य जीवन काल की तुलना में 10% से ज्यादा की कमी नहीं आनी चाहिए। सबसे छोटी खुराक, मानव उपचार के लिए आशयित खुराक के साथ तुलना योग्य अथवा उसकी गुणक होनी चाहिए, उदाहरण के लिए, 2.5x, ताकि प्रजातियों की संवेदनशीलता पर भी विचार किया जा सके। मध्यवर्ती खुराक अन्य दो खुराकों के बीच लघु गणकीय रूप से रखी जाएगी। एक अनुपचारित नियंत्रण समूह और (यदि चिन्हित हो) एक विहिकल (औषध-घोल) कंट्रोल समूह शामिल किए जाने चाहिए। औषध को सप्ताह में 7 बार, जीवनकाल के उतने भाग तक दिया जाना चाहिए, जितने भाग तक जिसका प्रयोग उपचारात्मक दृष्टि से मनुष्य जीवनकाल के हिसाब से करने का विचार हो। सामान्यतः खुराक देने की अवधि चूहों के मामले में 24 माह तथा चूहिया के मामले में 18 माह होनी चाहिए।

निगरानियों में शामिल होने चाहिए, आटोप्सी में पाये गये माइक्रोस्कोपिक (सूक्ष्मदर्शीय) बदलाव तथा अंगों व ऊतकों की विस्तृत अतक-विकृति विज्ञान संबंधी जानकारी। कार्सिनोजेनेसिटी के लिए अतिरिक्त जांचें भी की जा सकती हैं (लघु-अविध जैव-जांचे, नवजात मूषक जांच अथवा ट्रांसजीनिक जीवों को शामिल कर की गई जाचें) जो मामला दर मामला आधार पर उनकी व्यवहार्यता के आधार पर की जा सकती है।

टिप्पणियाँ:

- i. प्रत्येक खुराक वर्ग और सहयोगी कन्ट्रोल वर्ग, जिन्हें पहले समाप्त किए जाने का इरादा नहीं है, उसमें प्रत्येक लिंग के कम से कम 50 पशु होने चाहिए। नियोप्लासिया के अलावा रोग - विज्ञान का मूल्यांकन करने के लिए उच्च खुराक सेटेलाइट वर्ग में प्रत्येक लिंग के 20 पशु होने चाहिए जबकि सेटेलाइट कन्ट्रोल वर्ग में प्रत्येक लिंग के 10 पशु होने चाहिए। निगरानी संबंधी पैरामीटरों में उत्तेजना के लक्षण, शरीर के भार पर प्रभाव, भोजन की मात्रा लाक्षणिक रसायन पैरामीटरों, हेमाटोलोजी पैरामीटर, मूत्र विश्लेषण, अंगों का भार सकल रोग - विज्ञान तथा विस्तृत ऊतक विकृति - विज्ञान शामिल होने चाहिए। हल्का और दुःसाध्य ट्यूमर विकास, उनका पता लगने का समय, स्थान, आकार, ऊतक विकृति - विज्ञान स्वरूप आदि का विस्तृत विवरण दिया जाना चाहिए।

1.8 नई औषध के लाक्षणिक परीक्षण तथा विपणन के लिए पशु विषाक्तता संबंधी आवश्यकताएं।

व्यवस्थित विषाक्तता अध्ययन

दवा देने का मार्ग	मनुष्य को प्रस्तावित दवा देने की अवधि	मानव चरण, जिसके (जिनके) लिए अध्ययन करना प्रस्तावित है	दीर्घकालिक विषाक्तता संबंधी अपेक्षाएं
मुख या पेरेंटरल या ट्रांसडर्मल	एक दिन में एक खुराक अथवा कई खुराकें एक सप्ताह तक	I, II, III	2 प्रजातियां; 2 सप्ताह
	> 1 सप्ताह किंतु 2 सप्ताह तक	I, II, III	2 प्रजातियां; 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह किंतु 4 सप्ताह तक	I, II, III	2 प्रजातियां; 12 सप्ताह
	1 माह सुबह	I, II, III	2 प्रजातियां; 24 सप्ताह
अंतःश्वसन (सामान्य)	2 सप्ताह तक	I, II, III	2 प्रजातियां; 1 माह सुबह: (समयावधि 3 घंटे/दिन 5 दिन/सप्ताह)
एनेस्थेटिक्स, एरोसोलस)	4 सप्ताह तक	I, II, III	2 प्रजातियां; 12 सप्ताह (समयावधि 6 घंटे/दिन, 5 दिन/सप्ताह)
	> 14 सप्ताह	I, II, III	2 प्रजातियां; 24 सप्ताह समयावधि 6 घंटे/दिन, 5 दिन/सप्ताह)

स्थानिक विषाक्तता अध्ययन

त्वचीय	2 सप्ताह तक	I, II	1 प्रजाति; 4 सप्ताह
		III	2 प्रजातियां; 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह	I, II, III	2 प्रजातियां; 12 सप्ताह
नेत्र, अथवा कान, अथवा नाक	2 सप्ताह तक	I, II	2 प्रजातियां; 4 सप्ताह
		III	1 प्रजाति; 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह	I, II, III	2 प्रजातियां; 12 सप्ताह
योनि अथवा मलाशय	2 सप्ताह तक	I, II	1 प्रजाति; 4 सप्ताह
		III	2 प्रजातियां; 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह	I, II, III	2 प्रजातियां; 12 सप्ताह

विशेष विषाक्तता अध्ययन**नर प्रजनन शक्ति अध्ययन**

- नर स्वयंसेवी / रोगियों में चरण I, II, III

मादा प्रजनन तथा विकासात्मक विषाक्तता अध्ययन

- 2 प्रजातियों में भाग II अध्ययन, चरण II, III में बच्चा धारण करने की आयु के मादा रोगी।
- भाग I अध्ययन: चरण III में बच्चा धारण करने की आयु के मादा रोगी।
- भाग III अध्ययन: लम्बी अवधि के लिए अथवा जब भ्रूण विकास पर संभवतः प्रतिकूल प्रभाव के संकेत हों, उस अवधि के लिए गर्भवती अथवा दूध पिलाने वाली माताओं को दी जाने वाली औषध के लिए चरण III।

एलरजिसिटी / हाईपरसेंसिटिविटी

- चरण I, II, III - जब (त्वचीय अनुप्रयोग सहित) चिन्ता करने की कोई वजह हो अथवा पेरेंटरल औषधियों के लिए हो।

फोटो एलर्जी अथवा त्वचीय फोटो विषाक्तता

- चरण I, II, III - यदि औषध अथवा उपापचय (मैटाबोलाइट) एक एजेंट से संबंधित हो, जिससे फोटोसेंसिटिविटी अथवा कार्य की प्रकृति ऐसी क्षमता का सुझाव देती है।

जैनेटोक्सीसिटी :

- इन विट्रो अध्ययन - चरण I
- इन विट्रो तथा इन विवो दोनों - चरण II, III

कारसिनोजेनिसिटी :

चरण III - जब चिन्ता का कारण हो अथवा जब औषध को 6 महीने से अधिक के लिए उपयोग किया जाना हो।

संक्षेपाक्षर: एस. पी. - प्रजातियाँ, एम. ओ. - मास, डब्ल्यू. के. - सप्ताह, डी - दिन एच - घण्टे

I, II, III - नैदानिक परीक्षण के चरण

टिप्पण : 1. दूसरे देशों में सृजित आंकड़ों को स्वीकार किया जा सकता है और पशु विषाक्तता संबंधी आंकड़ों को मामले - दर - मामले के आधार पर आंकड़ों की गुणवत्ता तथा प्रयोगशाला(ओं) की विश्वसनीयता पर निर्भर करते हुए भारत में पुनरावृत्ति / नकल करने के नहीं लिए कहा जा सकता है।

2. निश्चित खुराक का सम्मिश्रण संबंधी आवश्यकताएं परिशिष्ट VIII में दी गई हैं।

1.9. बार-बार खुराक विषाक्तता अध्ययनों के लिए अपेक्षित पशुओं की संख्या

ग्रुप	14-28 दिनों				84-182 दिनों			
	रोडेन्ट्स (रैट)		नॉन-रोडेन्ट्स		रोडेन्ट्स (चूहे)		नॉन-रोडेन्ट्स (अकृतक)	
	(कुत्ता अथवा बंदर)		(अकृतक)		(कृतक)		(कुत्ता अथवा बंदर)	
	नर	मादा	नर	मादा	नर	मादा	नर	मादा
नियंत्रण	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
कम खुराक	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
मध्यवर्ती खुराक	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
अधिक खुराक की मात्रा	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6

2.0 विषाक्तता अध्ययनों में शामिल किए जाने वाले प्रयोगशाला पैरामीटर

रूधिर - विज्ञान संबंधी पैरामीटर

• हेमोग्लोबिन	• कुल आर.बी. काउन्ट	• हेइमाटोक्रिट	• रेटीकुलोसिटे काउंट
• कुल डब्ल्यू बी.सी. काउंट	• विशिष्ट डब्ल्यू बी.सी. काउन्ट	• बिम्बाणु काउंट	• टर्मिनल बोन मेरो जांच
• ई. एस. आर. (केवल नॉन रोडेन्ट्स)	• सामान्य ब्लड पिक्चर: असामान्य तथा अपरिपक्व कोशिकाओं का विशेष उल्लेख करना चाहिए।		
• स्कंदन पैरामीटर (केवल नॉन रोडेन्ट्स) : रक्तस्त्राव अवधि, स्कंदन अवधि, प्रोथ्रोमबिन अवधि उत्प्रेरित आंशिक थ्रोम्बोप्लास्टिन अवधि			

यूरिनेलिसिस पैरामीटर

• कलर	• एपीयरेस	• विशिष्ट घनत्व	• 24- घंटे में मूत्र की मात्रा*
• प्रतिक्रिया (pH)	• एल्बुमिन	• शुगर	• ऐसेटोन
• बाइल पिगमेंट	• यूरोबिलिनाजिन	• आक्युल्ट	
• मूत्र अवसाद की सूक्ष्मदर्शीय जांच			

रक्त जैव रसायन पैरामीटर

• ग्लूकोस	• कोलेस्ट्रॉल	• ट्राइग्लिसराइड्स	• एच. डी. एल. कोलेस्ट्रॉल (केवल नॉन रोडेन्ट्स)
• एल. डी. एल. कोलेस्ट्रॉल (केवल नॉन रोडेन्ट्स)	• ब्ल्यूरुबिन	• एस जी पी टी (ए.एल.टी.)	• एस. जी. ओ. टी. (ए. एस. टी.)
• एक्लाइन फोस्फेटेज (ए.एल.पी.)	• जी.जी.टी. (केवल नॉन रोडेन्ट्स)	• रक्त यूरिया नाइट्रोजन	• क्रिएटिनिन
• कुल प्रोटीन	• एल्बुमिन	• ग्लोबुलिन (आकालित मान)	• सोडियम
• पोटेशियम	• फास्फोरस	• कैल्सियम	

समग्र और सूक्ष्मदर्शीय शरीर विकृति विज्ञान

• मास्तिष्क	• (मेरुदण्ड)	• आंख	• (मध्य कान)
सेरेब्रम सेरिबेलम, मध्य मास्तिष्क			
• थाइराइड	• (पैराथाइराइड)	• तिल्ली*	• थाइसम
• एड्रेनल*	• (पेक्रीयस)	• (ट्रेक्रिया)	• लंग*
• हृदय*	• एओरटा	• ओसोफेगस	• पेट
• डियोडेनम	• जेजुनम	• टर्मिनल इलियम	• कोलोन
• (रेक्टम)	• लीवर*	• किडनी*	• मूत्राशय
• एपिडिडायमिस	• टेस्टिस*	• अंडाशय	• यूटेरस*
• त्वचा	• मेमरी ग्लैण्ड	• मेसेनटेरिक लिम्फनोड	• स्केलटल मसल

* तारांक किए गए अंग का वजन किया जाना चाहिए

(*) लघु कोष्ठक में सूचीबद्ध अंगों की जांच की जानी चाहिए यदि औषध की प्रकृति अथवा देखे गए प्रभावों से चिन्हित किया गया हो।

परिशिष्ट IV

अन्वेषक द्वारा वचनबन्धः

1. अन्वेषक का पूरा नाम, पता और उपाधि
2. मेडिकल कालेज, अस्पताल अथवा अन्य सुविधा का नाम और पता जहां पर लाक्षणिक परीक्षण किया जाएगा : शिक्षा, प्रशिक्षण और अनुभव जिससे लाक्षणिक परीक्षण के लिए अन्वेषक अर्हक होता है (चिकित्सा परिषद् की पंजीकरण संख्या सहित ब्योरा और / अथवा अर्हताओं संबंधी कोई अन्य विवरण संग्रह करें)
3. अध्ययन में प्रयोग की जाने वाली समस्त लाक्षणिक प्रयोगशाला सुविधाओं के नाम और पते।
4. उस आचार समिति का नाम और पता, जो अध्ययन के अनुमोदन और निरन्तर समीक्षा करने के लिए उत्तरदायी हैं।
5. अनुसंधान दल के ऐसे अन्य सदस्यों (सह - अथवा उप अन्वेषकों) के नाम, जो अन्वेषण करने में अन्वेषक की सहायता करेंगे।
6. अन्वेषक द्वारा किए जाने वाले लाक्षणिक परीक्षण का संलेख शीर्षक और अध्ययन संख्या (यदि कोई हो)।
7. प्रतिबद्धता:

मैंने लाक्षणिक संलेख की अच्छी तरह से समीक्षा कर ली है और इस बात से सहमत हूँ कि इसमें अध्ययन करने के लिए सभी आवश्यक सूचनाएं निहित हैं। मैं उस समय तक अध्ययन शुरू नहीं करूंगा / करूंगी जब तक आचार समिति और विनियामक के सभी जरूरी अनुमोदन प्राप्त नहीं हो जाते हैं।

मैं वर्तमान संलेख के अनुसार अध्ययन करने को सहमत हूँ। मैं संलेख से किसी प्रकार के अन्तर अथवा परिवर्तन को प्रायोजक की सहमति और संशोधन की आचार-शास्त्र समिति की पूर्व समीक्षा और लिखित अनुमोदन / अनुकूल राय के बिना क्रियान्वित नहीं करूंगा / करूंगी, सिवाय उस दशा के जब परीक्षण प्रयोग-वस्तु के तत्काल जोखिम को समाप्त करना जरूरी हो अथवा जब निहित परिवर्तन केवल तर्कसंगत अथवा प्रशासनिक प्रकृति के हों।

मैं अपने स्थल पर स्वयं लाक्षणिक परीक्षण करने और / अथवा पर्यवेक्षण के लिए सहमत हूँ।

मैं सभी सब्जेक्ट्स (रोगियों) को यह जानकारी देने के लिए सहमति देता/देती हूँ कि औषधों का प्रयोग अन्वेषणात्मक उद्देश्यों के लिए किया जा रहा है और मैं यह सुनिश्चित करूंगा/करूंगी कि जानकारीयुक्त सहमति एवं आचार समिति की समीक्षा प्राप्त करने तथा जी सी पी दिशा-निर्देशों में निर्धारित स्वीकृति लेने संबंधी अपेक्षाएं पूरी की जाएं।

मैं विनियामक तथा जी.सी.पी. दिशा निर्देशों के अनुसार अन्वेषण (णों) के दौरान हुए समस्त प्रतिकूल अनुभवों के बारे में प्रायोजक को सूचित करने के लिए सहमत हूँ।

मैंने औषध के संभावित जोखिमों तथा साइड प्रभावों सहित अन्वेषक के ब्रोशर में दी गई सूचना को पढ़ लिया है तथा समझ लिया है।

मैं यह सुनिश्चित करने को सहमत हूँ कि अध्ययन करने में सहायता करने वाले सभी सहयोगी, साथी तथा कर्मचारी उपयुक्त रूप से योग्य और अनुभवी हैं तथा परीक्षण में उनकी वचनबद्धताओं को पूरा करने में उनके दायित्वों के बारे में उन्हें सूचित कर दिया गया है।

मैं पर्याप्त और सही रिकार्ड रखने को सहमत हूँ तथा मैं नियामकों तथा जी.सी.पी. प्रावधानों के अनुसार प्रायोजक, आचार समिति, अनुज्ञापन प्राधिकारी अथवा उनके प्राधिकृत प्रतिनिधियों द्वारा लेखा - परीक्षा / निरीक्षण के लिए इन रिकार्डों को उपलब्ध कराऊंगा / कराऊंगी। मैं नियामक प्राधिकारियों अथवा प्रायोजक द्वारा अधिकृत प्रतिनिधियों द्वारा की जा रही लेखा - परीक्षा संबंधी किसी अध्ययन में पूरा सहयोग करूंगा / करूंगी। मैं लाक्षणिक परीक्षण कार्यक्रमों में हुए समस्त परिवर्तनों तथा मानव प्रयोग वस्तु अथवा अन्य के लिए जोखिम वाली अप्रत्याशित सभी समस्याओं के बारे में आचार समिति को तत्काल सूचित करने को सहमत हूँ।

मैं भाग लेने वाले सभी अध्ययन रोगियों की पहचान के बारे में गोपनीयता बनाए रखूंगा / रखूंगी तथा अध्ययन आंकड़ों की सुरक्षा और गोपनीयता सुनिश्चित करूंगा / करूंगी।

मैं लाक्षणिक अन्वेषकों के दायित्वों के बारे में सभी अन्य अपेक्षाओं तथा जी.सी.पी. में सभी अन्य संबंधित अपेक्षाओं तथा समस्त लागू नियामक अपेक्षाओं का पालन करने के लिए सहमत हूँ।

8. अन्वेषक के तारीख सहित हस्ताक्षर

परिशिष्ट V

आचार समिति

1. आचार समिति में बिल्कुल कम व्यक्ति (6-7 सदस्य) और अधिकतम 12 सदस्य होने चाहिए। इसमें समीक्षा किए जा रहे प्रत्येक संलेख के लिए कम से कम 5 सदस्यों की गणपूर्ति चाहिए। आचार समिति द्वारा अपने सदस्यों में से एक अध्यक्ष (जो संस्थान से बाहर का होता है) तथा सदस्य-सचिव नियुक्त करने चाहिए। अन्य सदस्यों में भिन्न-भिन्न दृष्टिकोणों को दर्शाने के लिए आम जनता समेत चिकित्सा / गैर - चिकित्सा, वैज्ञानिक तथा गैर-वैज्ञानिक व्यक्ति होने चाहिए।

आचार समिति में कम - से कम निम्नलिखित शामिल होंगे :-

- (क) 1-2 मूल चिकित्सा वैज्ञानिक (एक औषध - वैज्ञानिक को वरीयता)
- (ख) विभिन्न संस्थानों के 1-2 चिकित्सक
- (ग) एक विधि विशेषज्ञ अथवा सेवा-निवृत्त न्यायाधीश
- (घ) एक सामाजिक कार्यकर्ता / गैर सरकारी स्वैच्छिक अभिकरण का प्रतिनिधि
- (ङ.) एक दार्शनिक/ आचार-शास्त्र/ धर्म - विज्ञानी अथवा ऐसा ही व्यक्ति
- (च) समाज का एक आम व्यक्ति

आचार समिति को हर हालत में कम से कम एक सदस्य ऐसा शामिल करना चाहिए जिसकी रुचि का मुख्य क्षेत्र / विशेषज्ञता का क्षेत्र गैर-वैज्ञानिक हो और कम से कम एक ऐसा सदस्य भी शामिल करना चाहिए जो संस्थान/ परीक्षण स्थल से संबद्ध न हो। इसके अतिरिक्त, आचार समिति में उपयुक्त संख्या में लिंग का प्रतिनिधित्व होना चाहिए। इसके अतिरिक्त अनुसंधान क्षेत्र यथा एच.आई.वी., एड्स, प्रजातीय रोग आदि क्षेत्र की आवश्यकता के आधार पर आचार समिति में, जहां तक संभव हो, विशिष्ट रोगी वर्ग को भी प्रतिनिधित्व दिया जा सकता है। आचार समिति के केवल उन्ही सदस्यों को ही अध्ययन संबंधी मामलों में मत/ राय देनी चाहिए, जो स्वतंत्र लाक्षणिक परीक्षण तथा परीक्षण के प्रायोजक से स्वतंत्र हों।

2. आचार समिति की स्वीकृति का फार्मट :

सेवा में,

डा.

प्रिय डा. _____

संस्थानिक आचार समिति/ स्वतंत्र आचार समिति ने (समिति का यथा उपयुक्त नाम बताएं).....(तारीख) "....." शीर्षक का लाक्षणिक परीक्षण करने के लिए आपके आवेदन की समीक्षा की तथा उस पर विचार- विमर्श किया।

निम्नलिखित दस्तावेजों की समीक्षा की गई :

1. हस्ताक्षरित परीक्षण संलेख, तारीख _____
2. अंग्रेजी और/ अथवा शभाषा में स्वयंसेवी / रोगी द्वारा समझ सकने लायक रोगी सूचना पत्रक तथा जानकारीयुक्त सहमति।
3. अन्वेषक का ब्रोशर, तारीख _____
4. रोगी प्रोदभवन के लिए प्रस्तावित पद्धतियां
5. प्रधान अन्वेषक की वर्तमान सी.वी.
6. किसी प्रकार की शारीरिक अथवा मानसिक क्षति के लिए बीमा पालिसी / प्रतिकर
7. अन्वेषक का करार
8. गोपनीयता संबंधी करार

आचार समिति... (तारीख, समय, स्थान) को हुई बैठक में निम्नलिखित सदस्य उपस्थित थे:-

_____ आचार समिति के अध्यक्ष

_____ आचार समिति के सदस्य-सचिव

प्रत्येक सदस्य का नाम और पदनाम

इसके प्रस्तुत किए गए प्ररूप में किए जाने वाले परीक्षण का हम अनुमोदन करते हैं।

संस्थानिक आचार समिति / स्वतंत्र आचार समिति अध्ययन में हुई प्रगति, अध्ययन के दौरान हुई किसी प्रकार की एस. ए. ई., संलेख तथा रोगी सूचना/ सूचित सहमति में हुए किसी परिवर्तन के बारे में बताए जाने की आशा करती है और यह मांग करती है कि उसे अंतिम रिपोर्ट की एक प्रति उपलब्ध कराई जाए।

आपका,

सदस्य सचिव, आचार समिति

परिशिष्ट VI

1. अध्ययन के व्यक्ति के सूचित (जानकारी युक्त) सहमति दस्तावेजों की जाँच-सूची।

1.1 अनिवार्य तत्त्व

- यह विवरण कि अध्ययन में अनुसंधान तथा अनुसंधान के प्रयोजन का स्पष्टीकरण शामिल है
- व्यक्ति की भागीदारी की संभावित अवधि
- समस्त आक्रामक प्रक्रियाओं सहित अपनायी जाने वाली प्रक्रियाओं का विवरण
- उन प्रक्रियाओं की पहचान करना जो प्रयोगात्मक हों।
- व्यक्ति को किसी भी ऐसे जोखिम अथवा असुविधा का वर्णन करना, जिसकी औचित्यपूर्ण भविष्यवाणी की जा सके।
- व्यक्ति को अनुसंधान से उचित संभावित या अन्य किसी प्रकार के लाभ का विवरण। यदि किसी प्रकार के फायदे की उम्मीद न हो तो इसे व्यक्ति की जानकारी में लाया जाए।
- व्यक्ति के लिए उपलब्ध विशिष्ट उपयुक्त वैकल्पिक प्रक्रियाओं को प्रकट करना।
- विवरण जिसमें यह बताना कि व्यक्ति की पहचान करने वाले अभिलेखों की गोपनीयता किस हद तक बनाए रखी जाएगी तथा व्यक्ति की चिकित्सा रिकार्ड किसके पास होंगे।
- प्रत्येक उपचार में (रेन्डामाइज परीक्षणों के लिए) रेन्डामाइज होने के लिए परीक्षण विवरण तथा संभावना।
- परीक्षण से संबंधित क्षति की स्थिति में व्यक्ति के लिए उपलब्ध मुआवजा और / अथवा उपचार
- परीक्षण से संबंधित पूछताछ, व्यक्ति के अधिकारों तथा किसी प्रकार की चोट लगाने की स्थिति में किससे सम्पर्क किया जाए, इस बारे में स्पष्टीकरण।
- परीक्षण में भाग लेने के लिए व्यक्ति का अनुमानित यथा अनुपात भुगतान, यदि कोई हो।
- परीक्षण में भाग लेने पर सब्जेक्ट की जिम्मेदारियाँ
- इस बारे में विवरण कि भाग लेना स्वैच्छिक है तथा इसमें भाग लेने से मना करने पर किसी प्रकार का दण्ड अथवा लाभ की हानि नहीं होगी जिसके लिए व्यक्ति अन्यथा पात्र होता है।

1.2 अतिरिक्त तत्त्व, जिनकी आवश्यकता हो सकती है

- पूर्व अनुमानित परिस्थितियों का विवरण जिसके तहत व्यक्ति की सहमति के बिना अन्वेषक द्वारा सब्जेक्ट की भागीदारी को समाप्त किया जा सकता है।
- व्यक्ति के अतिरिक्त खर्चे लागत जो अध्ययन में भागीदारी से हो सकते हैं।
- अनुसंधान से हटने के व्यक्ति के निर्णय के परिणाम तथा सब्जेक्ट द्वारा भागीदारी की क्रमबद्ध रूप से समाप्ति की प्रक्रियाएँ।
- यह विवरण कि व्यक्ति अथवा व्यक्ति के प्रतिनिधि को समयबद्ध रूप में अधिसूचित किया जाएगा यदि अनुसंधान के दौरान पर्याप्त नए निष्कर्ष उपलब्ध कराए जाएंगे जो भागीदारी जारी रखने के लिए व्यक्ति की इच्छा को प्रभावित कर सकता है।
- यह विवरण कि विशेष उपचार अथवा प्रक्रिया से व्यक्ति को (अथवा यदि व्यक्ति गर्भवती है अथवा बन सकती है, तो भ्रूण के लिए) जोखिम हो सकता है जिसे फिलहाल देखा नहीं जा सकता है।
- अध्ययन में नामांकित व्यक्ति की उपयुक्त संख्या।

2. लाक्षणिक परीक्षण में भाग लेने वाले व्यक्ति के लिए जानकारीयुक्त सहमति प्ररूप का फार्मेट

लाक्षणिक परीक्षण में भाग लेने के लिए जानकारीयुक्त सहमति फार्म

अध्ययन का शीर्षक :

अध्ययन संख्या :

व्यक्ति के हस्ताक्षर : _____ अध्ययन का नाम : _____

जन्म तिथि : _____ अन्वेषक का नाम : _____

कृपया आधाक्षर करें बाक्स

(प्रयोग - वस्तु)

1. मैं यह पुष्टि करता/ करती हूँ कि उपर्युक्त अध्ययन के लिए तारीख _____ की सूचना शीट को पढ़ तथा समझ लिया है तथा मुझे प्रश्न पूछने का अवसर प्राप्त हुआ है।

2. मैं समझता/ समझती हूँ कि इस अध्ययन में मेरी भागीदारी स्वेच्छिक है तथा मैं कोई समय दिए बिना, बिना कोई कारण बताए, अपनी चिकित्सा संबंधी जिम्मेदारी कानूनी अधिकारों को प्रभावित किए बिना भागीदारी वापस लेने को स्वतंत्र हूँ। []
3. मैं यह समझता/समझती हूँ कि **लाक्षणिक** परीक्षण के प्रायोजक, प्रायोजक की ओर से कार्यरत अन्य व्यक्ति, आचार समिति, तथा विनियामक प्राधिकारियों को वर्तमान अध्ययन के बारे में तथा किसी आगे के अनुसंधान दोनों के बारे में, जो इस संदर्भ में किए जा सकते हैं, चाहे मैं परीक्षण से नाम वापस ले लूँ, मेरे स्वास्थ्य संबंधी रिकार्डों को देखने के लिए मेरी अनुमति की जरूरत नहीं होगी। मैं इससे सहमत हूँ। तथापि, मैं यह समझता/ समझती हूँ कि तीसरे पक्ष को दी गई तथा प्रकाशित की गई किसी प्रकार की सूचना में मेरी पहचान को गुप्त रखा जाएगा। []
4. मैं इस अध्ययन से निकले किसी परिणाम अथवा आंकड़ों का उपयोग सीमित न करने को सहमत हूँ।
5. मैं उपरोक्त अध्ययन में भाग लेने को सहमत हूँ। []

व्यक्ति / कानूनी स्वीकार्य प्रतिनिधि के हस्ताक्षर : _____ तारीख : ____/____/____

व्यक्ति का नाम : _____

अन्वेषक के हस्ताक्षर : _____ तारीख : ____/____/____

अध्ययन अन्वेषक का नाम : _____

साक्षी के हस्ताक्षर : _____ तारीख : ____/____/____

साक्षी का नाम : _____

परिशिष्ट VII

लाक्षणिक अध्ययन रिपोर्टों के लिए संरचना, विषय-वस्तु तथा फॉर्मट :

1. मुख - पृष्ठ

इस पृष्ठ में अध्ययन का शीर्षक, संलेख कोड, जांच किए गए अन्वेषणात्मक उत्पाद का नाम, विकास चरण, अध्ययन किए गए लक्षण, परीक्षण डिजाइन का संक्षिप्त विवरण, रोगी प्रोद्भवन की प्रारम्भिक तथा अन्तिम तारीख, तथा प्रायोजक एवं भाग लेने वाले संस्थानों (अन्वेषकों) के नाम के बारे में सूचना होनी चाहिए।

2. अध्ययन का सारांश : (1 से 2 पृष्ठ तक): संलेख विकास से लेकर परीक्षण बन्द होने तक के अध्ययन का संक्षिप्त अवलोकन यहां दिया जाना चाहिए। इस भाग में अध्ययन से प्राप्त हुए महत्वपूर्ण निष्कर्षों का केवल संक्षिप्त सार प्रस्तुत किया जाएगा।

3. केंद्रीय औषध मानक नियंत्रण संगठन, स्वास्थ्य मंत्रालय, भारत सरकार द्वारा जारी किए गए "भारत में भेषज उत्पादों के संबंध में **लाक्षणिक** परीक्षणों के लिए दिशा - निर्देश - जी.सी.पी. दिशा-निर्देश" के अनुपालन संबंधी विवरण।

4. संकेताक्षर तथा परिभाषाओं की सूची।

5. विषय - वस्तु सारणी।

6. आचार समिति:

इस भाग में प्रमाण दिया जाना चाहिए कि हेलसिंकी की घोषणा के आचार सिद्धान्तों के अनुसार अध्ययन किया गया था। आचार समिति के गठन तथा प्रत्येक भागीदारी स्थल के जांच संबंधी दस्तावेजों के अनुमोदन (नों) की तारीख (तारीखों) का विस्तृत विवरण उपलब्ध कराया जाना चाहिए। घोषणा में यह बताना चाहिए कि केंद्रीय औषध मानक नियंत्रण संगठन द्वारा जारी किए गए अच्छे **लाक्षणिक** अभ्यास संबंधी दिशा - निर्देशों तथा भारतीय चिकित्सा अनुसंधान परिषद द्वारा जारी किए गए मानव प्रयोग वस्तुओं पर जैव - चिकित्सा अनुसंधान के लिए आचार संबंधी दिशा - निर्देशों के अनुसार ई.सी. अधिसूचनाओं का पालन किया गया है।

7. अध्ययन दल:

अध्ययन के प्रशासनिक ढांचे (अन्वेषकों, स्थल के कर्मचारियों, प्रायोजक / नामोद्दिष्ट, केंद्रीय प्रयोगशाला आदि) का संक्षेप विवरण दें।

8. प्रस्तावना

यहां उत्पाद विकास तर्काधार का संक्षिप्त विवरण दिया जाना चाहिए।

9. अध्ययन के उद्देश्यः

अध्ययन के समग्र प्रयोजन तथा प्राप्त किए जाने वाले प्रमुख तथा गौण उद्देश्यों को बताने वाले एक विवरण का यहां उल्लेख करना चाहिए।

10. अन्वेषणात्मक योजना:

इस भाग में समग्र परीक्षण डिजाइन, प्रयोगवस्तु के चयन संबंधी मानदण्ड, उपचार प्रक्रियाएं, ब्लाइण्डिंग / रैंडोमिजेशन तकनीकें, यदि कोई हों, स्वीकृत / खारिज सहवर्ती उपचार मूल्यांकन किए गए प्रभावोत्पादकता तथा सुरक्षा मानदण्ड, डाटा गुणवत्ता आश्वासन प्रक्रियाएं तथा प्राप्त हुए आंकड़ों का विश्लेषण करने के लिए नियोजित सांख्यिकीय पद्धतियों का वर्णन होना चाहिए।

11. परीक्षण विषय-वस्तु:

ऐसे समस्त परीक्षण - विषय-वस्तुओं (व्यक्तियों) का स्पष्ट ब्यौरा यहां दिया जाएगा जिनके बारे में अध्ययन किया गया। ऐसे सभी मामलों का भी यहां उल्लेख किया जाना चाहिए जिन्होंने अध्ययन बीच में छोड़ दिया गया था अथवा जो संलेख के अनुसार नहीं थे। जांच किए गए, रैंडमाइज किए गए तथा समय से पूर्व हट गए रोगियों का विवरण दें। प्रत्येक लागू मामले में उपचार को समय से पहले ही बन्द करने के कारण बताएं।

12. प्रभावोत्पादकता मूल्यांकन:

समस्त प्रभावोत्पादकता के मूल्यांकन के परिणामों का इस भाग में वर्णन किया जाएगा और इसे उपयुक्त सारणीबद्ध एवं ग्राफीय रूप में दर्शाया जाएगा। रोगियों को सूचीबद्ध करने तथा प्रभावोत्पादकता विश्लेषण से अलग करने के साथ-साथ परीक्षण रोगियों की जनसांख्यिकीय विशेषताओं का संक्षिप्त विवरण भी उपलब्ध कराना चाहिए।

13. सुरक्षा मूल्यांकन:

इस भाग में समस्त प्रतिकूल घटनाओं (गंभीर और सामान्य) की पूरी सूची शामिल करनी चाहिए (देखें परिशिष्ट XI)। अध्ययन वर्गों पर प्रतिकूल घटनाओं की तुलना को सारणीबद्ध अथवा ग्राफीय रूप में प्रस्तुत किया जा सकता है। इस भाग में अन्वेषणात्मक उत्पाद से सम्बद्ध मानी गई सभी महत्वपूर्ण घटनाओं का संक्षिप्त विवरण भी दिया जाना चाहिए।

14. विचार - विमर्श तथा व्यापक निष्कर्ष:

परीक्षण से प्राप्त हुए महत्वपूर्ण निष्कर्षों के बारे में विचार - विमर्श तथा आगे विकास के लिए कार्यक्षेत्र।

15. संदर्भों की सूची:

16. परिशिष्ट:

लाक्षणिक परीक्षण रिपोर्ट के परिशिष्टों की सूची:

- क. संलेख तथा संशोधन
- ख. मामला अभिलेख प्रारूप फार्म का नमूना
- ग. अन्वेषक सम्पर्क सूची
- घ. रोगी आंकड़ा सूचीकरण
- ङ. अन्वेषणात्मक उत्पाद समझे गए परीक्षण भागीदारों की सूची
- च. रोक दिए गए भागीदार
- छ. मृत्यु और जीवन की चुनौती देने वाले प्रतिकूल घटना के मामलों सहित मामलों की कैमरा रेडी फाइल
- ज. परीक्षण से प्रकाशन
- झ. अध्ययन में संदर्भित महत्वपूर्ण प्रकाशन
- अ. लेखा - परीक्षा प्रमाण पत्र, यदि उपलब्ध हो।
- ट. अन्वेषक का यह प्रमाण पत्र कि उसने रिपोर्ट पढ़ ली है तथा रिपोर्ट में अध्ययन का आचार - संहिता और परिणामों का सही - सही वर्णन है।

परिशिष्ट VIII

निर्धारित खुराक संयोजन (एफ.डी.सी.):

निर्धारित खुराक संयोजनों में किसी विशेष संकेत के लिए एक अथवा अधिक सक्रिय संघटकों वाले उत्पादों का उल्लेख किया जाता है। निर्धारित खुराक संयोजनों को निम्नलिखित समूहों में बांटा जा सकता है तथा विपणन के लिए अनुमोदन हेतु अपेक्षित आंकड़ों के बारे में नीचे बताया गया है :-

(क) निर्धारित खुराक संयोजनों के पहले समूह में वे शामिल होते हैं जिनमें एक अथवा एक से अधिक सक्रिय अवयव एक नई औषध के हों। विपणन के लिए स्वीकृत किए जाने वाले ऐसे निर्धारित खुराक संयोजनों के लिए प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़े वही होंगे जो किसी नए औषध (लाक्षणिक परीक्षण सहित) के लिए अपेक्षित हों (देखिए नियम 122 ड., मद (क))।

(ख) निर्धारित खुराक संयोजनों के दूसरे समूह में वे शामिल होते हैं जिसमें पहले से ही अलग - अलग स्वीकृत। बाजार में लाए या भेजे गए सक्रिय अवयवों को एक विशेष दावे के लिए पहली बार मिलाया जाता है और जहां पर अवयवों की औषध - क्रिया अथवा औषध - गतिकी प्रकृति की महत्वपूर्ण पारस्परिक क्रिया होने की संभावना हो (देखें नियम 122 ड., मद (ग))। यदि लाक्षणिक परीक्षण दूसरे देशों में निर्धारित खुराक संयोजनों के साथ पूरे किए गए हों, तो ऐसे परीक्षणों की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए। यदि एफ.डी.सी. का विदेशों में विपणन किया जाता है, तो दूसरे देशों में विनियामक स्तर के बारे में उल्लेख करना चाहिए [देखें परिशिष्ट 1, मद 9)।

विपणन की अनुमति के लिए उपयुक्त रसायन तथा भेषज आंकड़ें प्रस्तुत किए जाएंगे।

यदि ऐसे संयोजन का विश्व में कहीं भी विपणन नहीं किया जाता है लेकिन उक्त दावे के लिए इन औषधियों को (निर्धारित खुराक संयोजनों के रूप में नहीं, अपितु अलग-अलग) सहवर्ती के रूप में पहले ही उपयोग में लाया जा रहा हो, तो विपणन की अनुमति रसायन तथा भेषज आंकड़ों के आधार पर प्रदान की जा सकती है। प्रस्तावित खुराक स्वरूप की स्थिरता को दर्शाने वाले आंकड़े भी प्रस्तुत करने होंगे।

किसी अन्य ऐसे निर्धारित खुराक संयोजनों के लिए लाक्षणिक परीक्षण अपेक्षित होंगे। ऐसे निर्धारित खुराक संयोजनों के साथ लाक्षणिक परीक्षण करने के लिए अनुमति प्राप्त करने हेतु अलग-अलग अवयवों के बारे में उपलब्ध औषध - विज्ञान, विष - विज्ञान संबंधी तथा लाक्षणिक आंकड़ों का सारांश प्रस्तुत किया जाना चाहिए और साथ में उनके संयोजन का अनुपात।

इसके अतिरिक्त अत्यधिक विषाक्तता संबंधी आंकड़े (एल.डी. 50) तथा औषध - विज्ञान संबंधी आंकड़े प्रस्तावित अनुपात में अलग - अलग अवयवों तथा उनके संयोजन के बारे में प्रस्तुत किए जाने चाहिए।

(ग) निर्धारित खुराक संयोजनों के तीसरे समूह में वे शामिल होते हैं जिन्हें बाजार में पहले ही लाया या भेजा जा चुका है, लेकिन जिसमें, या तो सक्रिय अवयवों के अनुपात को बदलने अथवा एक नया चिकित्सीय दावा करने का प्रस्ताव हो।

इस प्रकार के एफ. डी. सी. के लिए, विपणन (मार्केटिंग) अनुमति प्राप्त करने हेतु प्रकाशित की गई रिपोर्टों सहित (यदि कोई हों) उपयुक्त औचित्य प्रस्तुत किया जाना चाहिए। दावे की प्रकृति तथा प्रस्तुत किए गए आंकड़ों के आधार पर अनुमति प्रदान की जाएगी।

(घ) निर्धारित खुराक संयोजनों के चौथे समूह में वे शामिल होते हैं जिनके अलग - अलग सक्रिय अवयवों (अथवा उसी श्रेणी से औषधियों) का वर्षों से एक विशेष संकेत (संकेतो) में व्यापक रूप में उपयोग में लाया गया है, जिनका अनुरूप उपयोग प्रायः जरूरी होता है तथा सुविधा के अलावा किसी प्रकार का दावा किए जाने का कोई प्रस्ताव न हो। यह निरूपित करना होगा कि प्रस्तावित खुराक स्वरूप स्थिर है तथा अवयवों की औषध - क्रिया अथवा औषध - गतिकी प्रकृति की महत्वपूर्ण पारस्परिक क्रिया होने की संभावना नहीं है।

इन निर्धारित खुराक संयोजनों के लिए सामान्य तौर पर मानव अथवा पशु संबंधी किसी प्रकार के अतिरिक्त आंकड़ों की आवश्यकता नहीं होती है तथा यदि निर्धारित खुराक संयोजनों का एक स्वीकार्य तर्काधार हो तो विपणन की अनुमति प्रदान की जा सकती है।

परिशिष्ट IX

नई औषधियों की स्थिरता जांच

तापमान, आर्द्रता और प्रकाश जैसे पर्यावरण संबंधी विभिन्न कारकों के प्रभाव में समय से औषध पदार्थ अथवा फार्मूलेशन की गुणवत्ता किस प्रकार भिन्न होती है, इस तथ्य के बारे में प्रमाण देने के लिए तथा फार्मूलेशन तथा संस्तुत भण्डारण स्थितियों के लिए शैल्फ लाइफ सुनिश्चित करने के लिए स्थिरता जांच करनी होती है।

स्थिरता अध्ययन में औषध पदार्थ के उन लक्षणों की जांच करना शामिल होना चाहिए जो भण्डारण के दौरान परिवर्तन करने के लिए अतिसंवेदनशील हो तथा जिनसे गुणवत्ता, सुरक्षा और/अथवा प्रभावोत्पादकता पर प्रभाव पड़ने की संभावना हो। फार्मूलेशन के मामले में परीक्षण में

यथा उपयुक्त भौतिक, रासायनिक जैविक, माइक्रो जैविक लक्षणों, परिरक्षित पदार्थ (यथा उपचायक रोधी (एंटीआक्सीडेंट), एंटीमाक्रोबियल परिरक्षित) कार्यात्मक जांच (यथा खुराक वितरण प्रणाली के लिए) शामिल होने चाहिए।

विश्लेषणात्मक प्रक्रियाओं को निर्दिष्ट करते हुए अभिपुष्ट स्थिरता लागू होनी चाहिए। दीर्घकालिक अध्ययन के लिए ओषध पदार्थों की स्थिरता संबंधी रूपरेखा को सुनिश्चित करने के लिए परीक्षण की बारम्बारता पर्याप्त होनी चाहिए।

सामान्य तौर पर एक ओषध पदार्थ का भण्डारण की परिस्थितियों के तहत मूल्यांकन किया जाना चाहिए। जो इसकी तापीय स्थिरता की जांच करता है और यदि लागू हो तो आर्द्रता के लिए इसकी संवेदनशीलता की जांच करता है। भण्डारण की परिस्थितियों तथा चुने हुए अध्ययन की अवधि में भण्डारण, लदान तथा उत्तरवर्ती उपयोग को शामिल करना पर्याप्त होना चाहिए।

ओषध पदार्थ की दबाव जांच संभावित अवक्रमण उत्पादों की पहचान करने के लिए की जानी चाहिए जो क्रमशः अवक्रमण रास्तों की स्थापना, अणु की मूलभूत स्थिरता तथा प्रयुक्त विश्लेषणात्मक प्रक्रियाओं की शक्ति को निर्दिष्ट करते हुए स्थिरता को वैधीकृत करेगा। दबाव जांच की प्रकृति विशेष ओषध पदार्थ तथा अन्तर्ग्रस्त फार्मुलेशन के स्वरूप पर निर्भर करेगी।

सामान्य तौर पर दबाव जांच ओषध पदार्थ के अकेले बैच पर की जा सकती है। इसमें ओषध पदार्थ पर तापमान, आर्द्रता के प्रभाव जहां उपयुक्त हो, आक्सीडेशन, तथा प्रकाशित - अपघटन (फोटोलिसिस) को शामिल करना चाहिए।

आंकड़े (क) ओषध पदार्थ तथा फार्मुलेशन, जो भी हो, के कम से एक प्रमुख बैच पर प्रकाश - स्थिरता तथा (ख) व्यापक किस्म के PH मूल्यों पर जल - अपघटन (हाइड्रोलिसिस) के लिए ओषध पदार्थ की अतिसंवेदनशीलता के लिए उपलब्ध किए जाने चाहिए।

दीर्घकालिक जांच में प्रस्तुत करते समय ओषध-पदार्थ अथवा फार्मुलेशन के कम से कम तीन प्रमुख बैचों पर न्यूनतम 12 महीने की अवधि शामिल होनी चाहिए तथा यह प्रस्तावित शैल्फ लाइफ को शामिल करने के लिए पर्याप्त समय अवधि के लिए जारी रहनी चाहिए। त्वरित जांच में प्रस्तुत करने के समय न्यूनतम 6 महीने की अवधि शामिल होनी चाहिए।

ओषध पदार्थों के मामले में बैचों का विनिर्माण उसी कृत्रिम मार्ग से तथा विनिर्माण की एक पद्धति का उपयोग करके न्यूनतम प्रयोगात्मक स्तर के लिए होना चाहिए जो बैचों का उत्पादन करने के लिए प्रयोग में लायी जाने की अन्तिम प्रक्रिया के अनुरूप होती है। फार्मुलेशन के मामले में, तीन में से दो बैच कम से कम प्रयोगात्मक स्तर के होने चाहिए और तीसरा बैच छोटा हो सकता है। प्रमुख बैचों के लिए प्रयोग में लायी गयी विनिर्माण प्रक्रिया (एं) ऐसी अनुरूपी होनी चाहिए जिन्हें उत्पादन बैचों पर लागू किया जाएगा तथा जिसे उसी गुणवत्ता के उत्पादन उपलब्ध कराने चाहिए और ये विपणन के लिए यथा आशयित उसी विशिष्टि को पूरा करें।

ओषध पदार्थों के भण्डारण तथा वितरण के लिए उनके स्थिरता अध्ययन या तो उसी कन्टेनर-क्लोजर प्रणाली में अथवा एक ऐसी कन्टेनर-क्लोजर प्रणाली में किए जाने चाहिए जो प्रस्तावित अन्तिम पैकेजिंग के अनुरूप हों। फार्मुलेशन के मामले में, स्थिरता अध्ययन - विपणन के लिए प्रस्तावित अन्तिम कन्टेनरक्लोजर में करना चाहिए।

नए ओषध पदार्थों तथा फार्मुलेशनों की स्थिरता जांच:

सामान्य परिस्थितियों में भण्डारण करने के लिए आशयित ओषध पदार्थों तथा फार्मुलेशनों के लिए अध्ययन संबंधी परिस्थितियां

अध्ययन	अध्ययन परिस्थितियां	अध्ययन की अवधि
दीर्घकालिक	$300C \pm 20C/65\% RH \pm 5\% RH$	12 महीने
त्वरित	$400C \pm 20C/75\% RH \pm 5\% RH$	6 महीने

त्वरित भण्डारण परिस्थिति में जांच के 6 महीनों के दौरान यदि किसी समय ऐसे परिवर्तन होते हैं जिनकी वजह से उत्पाद निर्धारित मानकों का पालन करने में असमर्थ रहते हैं तो मध्यवर्ती भण्डारण परिस्थिति में अतिरिक्त जांच की जानी चाहिए तथा पर्याप्त परिवर्तन मानदण्ड के प्रति मूल्यांकन किया जाना चाहिए।

रेफ्रिजरेटर में भण्डारण किए जाने के लिए आशयित ओषध पदार्थ और फार्मुलेशन के लिए अध्ययन संबंधी परिस्थितियां

अध्ययन	अध्ययन संबंधी परिस्थितियां	अध्ययन की अवधि
दीर्घकालिक	$50C \pm 30C$	12 महीने
त्वरित	$250C \pm 20C/60\% RH \pm 5\% RH$	6 महीने

फ्रीजर में भण्डारण किए जाने के लिए आशयित ओषध पदार्थों तथा फार्मुलेशनों की अध्ययन परिस्थितियां

अध्ययन	अध्ययन संबंधी परिस्थितियां	अध्ययन की अवधि
दीर्घकालिक	-200C ± 50C	12 महीने

-200C से कम पर भण्डारण के लिए आशयित ओषध पदार्थों को मामले - दर - मामले आधार पर समझा जाएगा।

फार्मुलेशन को तैयार करने अथवा उसे पतला करने, यदि लागू हो, के पश्चात् उसकी स्थिरता जांच की जानी चाहिए ताकि तैयार अथवा पतले उत्पाद की लेबलिंग के लिए उसे बनाने, उसकी स्टोरेज दशा तथा उपयोग-अवधि पर जानकारी उपलब्ध कराई जा सके। तैयार अथवा पतले उत्पाद पर यह जांच उसकी प्रस्तावित उपयोग-अवधि के जरिए की जानी चाहिए।

परिशिष्ट X

भारत में लाक्षणिक परीक्षण करने के लिए प्रस्तावित संलेख की विषय-वस्तु:

i. मुख्य - पृष्ठ

क. लाक्षणिक अध्ययन का पूरा शीर्षक

ख. संलेख वृत्तांत संख्या सहित संलेख संख्या

ग. प्रायोजक का पूरा नाम और पता

उन अन्वेषकों की सूची, जो अध्ययन कर रहे हैं, उनके अपने - अपने सांस्थानिक संबंध तथा स्थल और लाक्षणिक प्रयोगशालाओं के नाम और अध्ययन में भाग ले रहे अन्य विभाग और / अथवा सुविधाएं।

अन्वेषणगत ओषध का आई.एन.डी. नाम / संख्या

ii. विषय - वस्तु की सारणी

सभी परिशिष्टों की सूची सहित विषय - वस्तु की पूरी सारणी

1. पृष्ठभूमि और प्रस्तावना

- निदानपूर्व अनुभव
- लाक्षणिक अनुभव

नए ओषध के साथ पूर्व लाक्षणिक कार्य की समीक्षा की जानी चाहिए तथा इस बात का वर्णन उपलब्ध होना चाहिए कि वर्तमान संलेख द्वारा मौजूदा आकड़ों का कैसे विस्तार किया जाता है। यदि यह पूर्णतः नया संकेत हो, इस ओषध के बारे में किस प्रकार विचार किया गया इस बारे में विचार - विमर्श होना चाहिए।

ओषध - विज्ञान, विष - विज्ञान तथा ओषध / जीव - विज्ञान / चिकित्सा यंत्रों की अन्य जीव - विज्ञान संबंधी गुणों तथा पूर्व प्रभावोत्पादकता तथा सुरक्षा प्रयोग के बारे में वर्णन होना चाहिए।

2. अध्ययन औचित्य :

इस भाग में अध्ययन डिजाइन और संलेख प्रणाली - विज्ञान संबंधी प्रासंगिक पृष्ठभूमि सूचना के संक्षिप्त सार का वर्णन होना चाहिए। संलेख द्वारा शामिल किए गए विशेष वर्ग में इस अध्ययन को करने के कारण उपलब्ध कराने चाहिए।

3. अध्ययन के उद्देश्य (मुख्य तथा गौण) और अध्ययन डिजाइन से उनका तर्कसंगत संबंध।

4. अध्ययन डिजाइन :

- अध्ययन डिजाइन का अवलोकन : अध्ययन के स्वरूप का वर्णन शामिल करते हुए (अर्थात् डबल ब्लाइंड, बहु केंद्र, नियंत्रित प्लेसिबो आदि), विशिष्ट उपचार वर्गों का ब्यौरा तथा प्रत्येक वर्ग में अध्ययन का प्रयोग - वस्तुओं की संख्या और अन्वेषण स्थल, प्रयोग - वस्तु संख्या कार्य तथा अध्ययन की अवधियों का स्वरूप, क्रम तथा अवधि।
- अध्ययन के दौरान प्रयुक्त किए जाने वाली पद्धतियों और प्रक्रियाओं का संक्षिप्त विवरण
- अध्ययन डिजाइन के बारे में विचार - विमर्श : इस विचार - विमर्श में इस अध्ययन के लिए चुनी हुई डिजाइन के औचित्य को निर्दिष्ट किया जाता है।

5. अध्ययन वर्ग : विषय-वस्तु वर्ग की प्रकृति के संक्षिप्त विवरण सहित अन्वेषण स्थल पर तथा सभी स्थलों द्वारा अध्ययन ने नामांकित किए जाने के लिए अपेक्षित विषय-वस्तु की संख्या का भी उल्लेख किया जाता है।
6. विषय-वस्तु की पात्रता:
- शामिल करने का मानदण्ड
 - शामिल न करने का मानदण्ड
7. अध्ययन कार्य - योजना, प्रक्रियाओं तथा पद्धतियों के बारे में विस्तारपूर्वक वर्णन किया जाए।
8. अध्ययन आयोजित करना : उन अध्ययन कार्यों के स्वरूप को बताते हुए इस भाग में किए गए जिन अध्ययन को शामिल किया जाएगा वे :
चिकित्सा इतिहास, भौतिक जांच का स्वरूप, खून व मूत्र जांच, इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम (ई.सी.जी.), लाक्षणिक जांच जैसे फुफ्फुसीय (पुलमोनरी) कार्य जांच, रोग - लक्षण मापना, चिकित्सा का प्रबंध तथा सुधार करना, प्रयोग वस्तु सहगण कार्य, प्रतिलब्ध कार्य की समीक्षा आदि होंगे।
प्रत्येक विजिट (दौर) के बारे में अलग से वर्णन करना चाहिए जैसे विजिट 1, विजिट 2 आदि। रुके हुए व्यक्ति : व्यक्ति को बन्द करने के बारे में व्यक्ति को छोड़ने, अथवा अन्य रोकने के कारणों की परिस्थितियों का वर्णन करना। यह बताएं यदि उन्हें बदला जाएगा तो छोड़े गए व्यक्ति के बारे में किस प्रकार व्यवस्था की जाएगी।
संलेख अधित्याग, यदि कोई हों, के रखरखाव की पद्धति के बारे में बताएं। जो व्यक्ति ऐसे सभी अधित्यागों को स्वीकृत करता है, उनकी पहचान की जानी चाहिए और विशिष्ट अधित्याग के लिए प्रयुक्त मानदण्ड की व्यवस्था होनी चाहिए।
संलेख का उल्लंघन होने पर किस प्रकार कार्रवाई की जाएगी उन्हें बताना तथा उन शर्तों के बारे में भी बताना जब संलेख का अनुपालन न होने के लिए अध्ययन को समाप्त कर दिया जाएगा।
9. अध्ययन
- खुराक देने की समय - सारणी (प्रयोगात्मक उपचार की खुराक, बारम्बारता तथा अवधि) प्लेसबो देने और / अथवा नकली चिकित्सा के प्रयोगों का वर्णन करें यदि वे उपचार योजना का भाग हों। यदि लागू हो, तो सहवर्ती ओषध (ओषधियों), उनकी खुराकें, बारम्बारता, सहवर्ती उपचार की अवधि के बारे में बताना चाहिए।
 - ओषध अपूर्तियों तथा ओषध देने संबंधी अध्ययन: अध्ययन चिकित्सा कौन प्रदान करने जा रहा है, इस बारे में विवरण तथा सभी विनियामकों को अपनाने के बाद अन्वेषात्मक ओषध फार्मुलेशन का विनिर्माण किया गया है, इस बारे में विवरण देना। उत्पाद स्थिरता, भण्डारण की जरूरतों तथा दवा तैयार करने की जरूरतों के लिए व्यवस्था होनी चाहिए।
 - अध्ययन ओषध विषाक्तता के लिए खुराक में परिवर्तन : खुराक बदलने अथवा अध्ययन ओषध को बन्द करने के लिए नियम उपलब्ध कराने चाहिए।
 - संभावित ओषध पारस्परिक प्रभाव :
 - सहवर्ती चिकित्सा - विज्ञान : अध्ययन के दौरान जिन ओषधियों की अनुमति होती है तथा जिन परिस्थितियों में उनका उपयोग किया जा सकता है, उनका वर्णन यहां किया गया है। उन ओषधियों का वर्णन करें जिनके बारे में अध्ययन की कुछ अवधियों में अथवा सम्पूर्ण अवधि के दौरान सब्जेक्ट का उपयोग न करने की अनुमति होती है। यदि निषेध चिकित्साओं के लिए कोई वाश-आउट अवधियों की नामांकन से पूर्व जरूरत हो, तो इनके बारे में यह वर्णन होना चाहिए।
 - अध्ययन उपचार से रोक: अध्ययन से पहले बन्द करने के विशिष्ट कारण (अर्थात् उपचार असफल रहने के कारण रोकना (उपचार असफलता के कारण क्या है इसके बारे में वर्णन सहित) अथवा अन्य कारणों की वजह से रोकना (उदाहरण के लिए प्रातिकूल घटनाएं, स्वीकृति को वापस लेना आदि)।
 - ब्लाइण्डिंग प्रक्रियाएं: ब्लाइण्डिंग प्रक्रिया का विस्तृत वर्णन यदि अध्ययन में अन्वेषक और / अथवा व्यक्ति पर ब्लाइंड का प्रयोग किया जाता है।
 - अनब्लाइण्डिंग प्रक्रियाएं : यदि अध्ययन को ब्लाइंड किया जाता है, तो जिन परिस्थितियों में अनब्लाइण्डिंग किया जा सकता है वे परिस्थितियां तथा अनब्लाइण्डिंग के लिए प्रयोग की जाने वाली विधि बतायी जाएं।
10. प्रातिकूल घटनाएं (परिशिष्ट XI देखें) : संभावित प्रातिकूल घटनाओं का विवरण दिया जाना चाहिए।
प्रातिकूल घटना का मूल्यांकन करने के लिए प्रयुक्त प्रक्रियाओं का वर्णन किया जाना चाहिए।
11. आचार संबंधी तर्क: निम्नलिखित का सार दें:-
- जोखिम / लाभ मूल्यांकन
 - आचार समिति समीक्षा तथा सम्प्रेषण
 - सूचित (जानकारी) सहमति प्रक्रिया

• आंकड़े तथा संहिता प्रक्रियाओं के स्वामित्व समेत विषय की विश्वसनीयता का विवरण

12. निगरानी तथा पर्यवेक्षण अध्ययन: स्थल की निगरानी संबंधी दौरो की प्रस्तावित बारम्बारता समेत नीतियों तथा प्रक्रियाओं के अध्ययन के बारे में तथा उनके बारे में विवरण उपलब्ध कराना चाहिए, जिनके द्वारा निगरानी किए जाने की उम्मीद है।

कंस रिकार्ड फार्म (सी.आर.एफ.) पूरा करने संबंधी अपेक्षाएं तथा कौन से प्ररूप की प्रतियां जो प्राप्त करता है तथा फार्म को भरने में अपेक्षित किसी विशिष्ट उल्लेख, सी.आर.एफ. संशोधन संबंधी अपेक्षाएं तथा सी.आर.एफ. में संशोधन करने के लिए अधिकृत व्यक्ति के बारे में तथा अध्ययन संबंधी आंकड़ों के बारे में पूछताछ के बारे में किस प्रकार कार्यवाई की जाती है और यदि कोई गलती हो तो उन्हें कैसे ठीक किया जाता है, इस बारे में बताना चाहिए।

अध्ययन पूरा करने के बाद जिसको रखने की जरूरत है, उस समेत अन्वेषक की अध्ययन फाइलों के बारे में वर्णन करना चाहिए।

13. अन्वेषणात्मक उत्पाद प्रबंध :

- अन्वेषणात्मक उत्पाद का विवरण तथा पैकेजिंग का विवरण दें (जिसमें अन्वेषणात्मक ओषध के सभी अवयवों तथा फार्मुलेशन के बारे में अध्ययन में प्रयुक्त किसी प्रकार की प्लेसिबो के बारे में बताएं)।
- अध्ययन के दौरान अपेक्षित सही खुराक
- अध्ययन पदार्थों की पैकेजिंग, लेबलिंग तथा ब्लाइण्डिंग
- सब्जेक्ट को उपचार नियत करने की पद्धति तथा व्यक्ति पहचान संहिता संख्या प्रणाली
- अध्ययन पदार्थों के लिए भण्डारण परिस्थितियां
- अन्वेषणात्मक उत्पाद की जिम्मेदारी : प्राप्त, दवा तैयार की गई तथा लौटाए / नष्ट किए गए समस्त अन्वेषणात्मक उत्पादों का पूरा हिसाब किताब सुनिश्चित करने के लिए अन्वेषणात्मक उत्पादों की प्राप्ति, भण्डारण, प्रबंध तथा लौटने के लिए अनुदेशों का वर्णन करें।
- उपयोग में न लाए गए अन्वेषणात्मक उत्पादों का रखरखाव करने के लिए नीति तथा प्रक्रिया का वर्णन करना।

14. डाटा विश्लेषण:

नमूना आकार समेत अपनायी जाने वाली सांख्यिकीय प्रक्रिया के ब्यौरे, नमूने के आकार का निर्धारण कैसे किया गया तथा इस निर्धारण करने में किए गए अनुमान, प्रभावोत्पादकता अंतः बिन्दु (प्रमुख तथा गौण) तथा सुरक्षा संबंधी अन्तः बिन्दु।

सांख्यिकीय विश्लेषण : ऊपर परिभाषित प्रमुख तथा गौण अन्तः बिन्दुओं का विश्लेषण करने के लिए उपयोग किए जाने वाली सांख्यिकीय जांच के विवरण समेत उन परिणामों का पूरा ब्यौरा दें जिनका विश्लेषण कैसे किया जाएगा तथा कैसे सूचित किया जाएगा। महत्व के स्तर, उपयोग की जाने वाली सांख्यिकीय जांच, तथा गुम हुए आंकड़ों के लिए प्रयुक्त पद्धतियां; उपचार की असफलताओं, अनुपालन न करने तथा व्यक्ति के हट जाने संबंधी आंकड़ों का मूल्यांकन करने की पद्धति; किसी अन्तरिम विश्लेषण का तर्काधार तथा शर्तें, यदि नियोजित हों।

औषध - गतिकी (पी.के.) विश्लेषण के लिए, यदि लागू हो, सांख्यिकीय महत्व के बारे में वर्णन करें।

15. अन्वेषक द्वारा वचन देना (देखें परिशिष्ट IV)

16. परिशिष्ट: अध्ययन सार, जानकीरायुक्त सहमति दस्तावेजों (रोगी सूचना पत्रक, जानकीरायुक्त सहमति फार्म आदि) की प्रतियां; सी.आर.एफ. तथा अन्य आंकड़ा संकलन प्ररूप; प्रासंगिक निदान पूर्व सुरक्षा सूचना तथा लाक्षणिक संलेख में संदर्भित किसी प्रकार के अन्य दस्तावेजों व। सारांश उपलब्ध कराना।

[फा. सं. एक्स-11014/1/2003-डीएमएस एंड पीएफए]

दीपक गुप्ता, संयुक्त सचिव

पाद टिप्पण :—मूल नियम अधिसूचना सं. एफ. 28-10/45-एच (1), तारीख 21 दिसम्बर, 1945 द्वारा राजपत्र में प्रकाशित किए गए थे और अंतिम बार उनमें सा.का.नि. 528(अ), तारीख 8-7-2003 द्वारा संशोधन किए गए।

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE

(Department of Health)

NOTIFICATION

New Delhi, the 28th August, 2003

G.S.R. 694(E).—The following draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, which the Central Government propose to make, after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), is hereby published as required by the said sections for information of all persons likely to be affected thereby and notice is hereby given that the said draft rules will be taken into consideration after the expiry of forty-five days from the date on which copies of the Official Gazette in which this notification is published are made available to the public.

Objections or suggestions may be addressed to the Secretary, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, Nirman Bhawan, New Delhi – 110011.

Any objections or suggestions which may be received from any person with respect of the said rules before the expiry of the period so specified will be taken into consideration by the Central Government.

DRAFT RULES

- (1) These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Amendment) Rules, 2003.
- (2) They shall be published in the Official Gazette.
2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, for Schedule Y the following Schedule shall be substituted, namely :-

**"SCHEDULE Y
[See Rule 122-A, 122-B, 122-D, 122-E]**

**REQUIREMENTS AND GUIDELINES FOR PERMISSION TO CONDUCT CLINICAL TRIALS, IMPORT AND/OR
MANUFACTURE OF NEW DRUGS FOR MARKETING IN INDIA**

Application for the conduct of clinical trials or import and/or manufacture of new drugs for marketing in India should be made in Form 44 accompanied with data as per guidelines described below:

1. Chemical and pharmaceutical information as prescribed in Appendix I, item 2.
2. Animal pharmacology data as prescribed in Appendix I item 3 and Appendix II.

2.1 Specific pharmacological actions demonstrating the therapeutic potential for humans should be described according to the animal models and species used. Wherever possible, dose-response relationships and ED 50s should be submitted. Special studies conducted to elucidate mode of action should also be described. (Appendix II)

2.2 General pharmacological actions as prescribed in Appendix I, item 3 and Appendix II, item 1.2

2.3 Pharmacokinetic data related to the absorption, distribution, metabolism and excretion of the test substance as prescribed. Wherever possible, the drug effects should be correlated to the plasma drug concentrations.

3. Animal toxicology data as prescribed in Appendix III.

4. Human / Clinical Pharmacology

4.1 Clinical trials

A clinical trial is a systematic study of pharmaceutical products in human Subject(s), in order to discover or verify the clinical, pharmacological (including pharmacodynamic / pharmacokinetic), and / or adverse effects, with the object of determining their safety and / or efficacy. The data required will depend upon the purpose of the new drug application. The number of Subjects and sites to be involved in conducting a clinical trial will depend upon the nature and objective of the study. Permission to carry out these trials shall generally be given in stages, considering the data emerging from earlier Phase(s).

For new drug substances discovered in India, clinical trials may be carried out in India right from Phase I through Phase III and data should be submitted as required under items 5, 6 and 7 respectively of Appendix I)

For new drug substances discovered in countries other than India, Phase I data as required under item 5 of Appendix I, from other country(ies) should be submitted along with the application. After Phase I data generated outside India has been submitted to the Licensing Authority, permission may be granted to repeat Phase I and to conduct Phase II and subsequently Phase III trials concurrently with other global trials for that drug. In all cases Phase III trials must be conducted in India before permission to market the drug in India is granted.

Permission to conduct clinical trials: If the study drug is intended to be imported for the purposes of examination, test or analysis, application should also be made in Form 12 and a License obtained in Form 11 (License to import drugs).

Data appropriate for the Phase of clinical trial to be carried out (see Appendix I) should accompany the application. Investigator's brochure, proposed protocol (see Appendix X), case record form, study Subject's informed consent document (Appendix VI), Investigator's undertaking (Appendix IV) and if available, ethics committee clearance (Appendix V) should accompany the application.

Clinical trial can be initiated only after the permission has been granted by the Licensing Authority and the clearance obtained from the respective ethics committee(s). The Licensing Authority should be informed of the

approval of the respective institutional ethics committee(s) as prescribed in Appendix V, before initiation of the clinical trial at any site. The trial site(s) that do(es) not have an ethics committee may accept the approval granted to the protocol by the ethics committee of another trial site or the approval granted by an independent ethics committee (constituted as per Appendix V), provided that the approving ethics committee(s) is/are willing to accept their responsibilities for the study at such trial site(s) and the trial site(s) is/are willing to accept such an arrangement. All trial Investigator(s) should possess appropriate medical qualifications and relevant experience and should have access to such investigational and treatment facilities as are relevant to the proposed trial protocol. If services of a laboratory or a facility other than those available at the investigation site (whether with in India or outside the country) are to be availed – its/their name(s), address(s) and specific services to be used should be stated in the protocol to avail Licensing Authority's permission to send clinical trial related samples to such laboratory(ies) and/or facility(ies).

Protocol amendments may become necessary before initiation or during the course of a clinical trial. All such amendments should be notified to the Licensing Authority in writing after approval by the ethics committee which has granted the approval for the study. No deviations from, or changes to the protocol should be implemented without prior written approval of the ethics committee except when it is necessary to eliminate hazards to the trial Subject(s) or when change(s) involve(s) only logistic or administrative aspects of the trial. All such exceptions must be immediately notified to the ethics committee as well as to the Licensing Authority.

Depending upon the nature of therapeutic agents and current paradigms for safety and efficacy evaluation – the data required to be furnished shall be considered on a case to case basis. Similarly, in order to optimize and expedite drug development for pharmaceuticals indicated in life threatening / serious diseases or diseases of special relevance to the Indian health scenario - the toxicological and clinical data requirements shall be decided on a case to case basis. In such cases, particular studies may be abbreviated, deferred or omitted, as deemed appropriate by the Licensing Authority.

Responsibilities of Sponsor: The clinical trial Sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems to ensure that the clinical trial is conducted and data is generated, documented (recorded) and reported in compliance with the protocol and Good Clinical Practice (GCP) Guidelines issued by the Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Government of India.

Sponsors are required to submit a status report on the clinical trial to the Licensing Authority at the prescribed periodicity. In case a trial is terminated before its completion, the reason for premature study termination should be communicated. Any serious adverse event (SAE) occurring during a clinical trial should be communicated promptly (within 14 calendar days) by the Sponsor to the Licensing Authority and to the other Investigator(s) in the study (see Appendix XI). The definition of an SAE is given in the said GCP Guidelines.

Responsibilities of the Investigator(s):

The Investigator(s) shall be responsible for the conduct of the trial according to the protocol and the GCP Guidelines and also for compliance as per the undertaking given in Appendix IV.

Informed Consent:

In all trials a freely given, informed, written consent is required to be obtained from each study Subject. The Investigator must provide information about the study verbally as well as using a patient information sheet, in a language that is non-technical and understandable by the study Subject. The Subject's consent must be obtained in writing using an 'Informed Consent Form'. Both the patient information sheet as well as the informed consent form should have been approved by the ethics committee and furnished to the Licensing Authority.

Where a Subject is not able to give informed consent (an unconscious person or a minor or those suffering from severe mental illness or disability), the same may be obtained from a legally acceptable representative (a legally acceptable representative is a person who is able to give consent for or authorize an intervention in the patient as provided by the law(s) of India). If the Subject or his/her legally acceptable representative is unable to read/write – an impartial witness should be present during the entire informed consent process who must append his/her signatures to the consent form.

The ethics committee should exercise particular care to protect the rights, safety and well being of all vulnerable Subjects including members of a group with hierarchical structure (prisoners, armed forces personnel, staff and students of medical, nursing and pharmacy academic institutions) participating in the study.

A checklist of essential elements to be included in the study Subject's informed consent document as well as a format for the Informed Consent Form for study Subjects is given in Appendix VI).

4.1.1 Phase I (Human Pharmacology): The objective of studies in this Phase is the estimation of safety and tolerability with the initial administration of an investigational new drug into human(s). Studies in this Phase of development usually have non-therapeutic objectives and may be conducted in healthy volunteer Subjects or certain types of patients. . Drugs with significant potential toxicity e.g. cytotoxic drugs are usually studied in patients. Although human pharmacology studies are typically identified with Phase I, they may also be indicated at other points in the new drug development plan.

Studies conducted in Phase I typically involve one or a combination of the following aspects:

a) It is usually intended to determine the tolerability of the dose range expected to be needed for later clinical studies and to determine the nature of adverse reactions that can be expected. These studies typically include both single and multiple dose administration.

b) Pharmacokinetics i.e. characterization of a drug's absorption, distribution, metabolism and excretion. Although these studies continue throughout the development plan, they should be performed to support formulation development and determine pharmacokinetic parameters in different age groups to support dosing recommendations. Obtaining pharmacokinetic information in sub-populations such as patients with impaired elimination (renal or hepatic failure), the elderly, children, women and ethnic subgroups should also be considered.

c) Pharmacodynamics: Depending on the drug and the endpoints studied, pharmacodynamic studies and studies relating drug blood levels to response (pharmacokinetic/ pharmacodynamic studies) may be conducted in healthy volunteer Subjects or in patients with the target disease. If there are appropriate validated indicators of activity and potential efficacy, , pharmacodynamic data obtained from patients may guide the dosage and dose regimen to be applied in later studies.

d) Early Measurement of Drug Activity: Preliminary studies of activity or potential therapeutic benefit may be conducted in Phase I as a secondary objective. Such studies are generally performed in later Phases but may be appropriate when drug activity is readily measurable with a short duration of drug exposure in patients at this early stage.

Phase I trials should preferably be carried out by Investigators trained in clinical pharmacology with access to the necessary facilities to closely observe and monitor the Subjects.

4.1.2 Phase II (Therapeutic exploratory trials)

The primary objective of Phase II trials is to evaluate the effectiveness of a drug for a particular indication or indications in patients with the condition under study and to determine the common short-term side-effects and risks associated with the drug.

Studies in Phase II should typically be conducted in a group of patients who are selected by relatively narrow criteria leading to a relatively homogeneous population. These studies should be closely monitored. An important goal for this Phase is to determine the dose(s) and regimen for Phase III trials. Doses used in Phase II are usually (but not always) less than the highest doses used in Phase I.

Additional objectives of Phase II studies can include evaluation of potential study endpoints, therapeutic regimens (including concomitant medications) and target populations (e.g. mild versus severe disease) for further studies in Phase II or III. These objectives may be served by exploratory analyses, examining subsets of data and by including multiple endpoints in trials.

If the application is for the conduct of clinical trials as a part of multi-national clinical development of the drug, the number of sites and the patients as well as the justification for undertaking such trials in India should be provided to the Licensing Authority.

4.1.3 Phase III (Therapeutic confirmatory trials)

Phase III studies have as a primary objective the demonstration or confirmation of therapeutic benefit(s). Studies in Phase III are designed to confirm the preliminary evidence accumulated in Phase II that a drug is safe and effective for use in the intended indication and recipient population. These studies should be intended to provide an adequate basis for marketing approval. Studies in Phase III may also further explore the dose-response relationships (relationships among dose, drug concentration in blood and clinical response), use of the drug in wider populations, in different stages of disease, or the safety and efficacy of the drug in combination with other drug(s).

For drugs intended to be administered for long periods, trials involving extended exposure to the drug are ordinarily conducted in Phase III, although they may be initiated in Phase II. These studies carried out in Phase III complete the information needed to support adequate instructions for use of the drug (prescribing information).

For new drugs approved outside India, Phase III studies need to be carried out primarily to generate evidence of efficacy and safety of the drug in Indian patients when used as recommended in the prescribing information. Alternatively, in case of an application for a new drug which has a critical relevance to the health problem(s) in India, except for those drugs which have not been approved anywhere in the world, marketing permission may be granted at the discretion of the Licensing Authority, Subject to the applicant agreeing to conduct a Phase IV study with the drug using a protocol approved by the Licensing Authority.

If the application is for the conduct of clinical trials as a part of multi-national clinical development of the drug, the number of sites and patients as well as the justification for undertaking such trials in India should be provided to the Licensing Authority along with the application.

4.1.4 Phase IV (Post-marketing surveillance)

Studies in Phase IV are all studies (other than routine surveillance) performed after drug approval and related to the approved indication(s). These studies go beyond the prior demonstration of the drug's safety, efficacy and dose definition. These are not considered necessary at the time of approval but are often important for optimizing the drug's use. They may be of any type but should have valid scientific objectives. Commonly conducted studies include additional drug-drug interaction(s), dose-response or safety studies and studies designed to support use under the approved indication(s), e.g. mortality/morbidity studies, epidemiological studies etc.

4.1.5 Special studies:

Bioavailability Studies

For drugs approved elsewhere in the world and absorbed systemically, bioequivalence with the available formulation should be carried out wherever applicable. These studies should be conducted under the labeled conditions of administration. Data on the extent of systemic absorption may be required for formulations other than those designed for systemic absorption.

Wherever applicable, bioavailability studies for all new drug substances and for new dosage forms administered for systemic absorption must be designed and conducted. Evaluation of the effect of food on absorption following oral administration should be carried out except for those drugs which have already been approved for marketing outside the country and for which the food absorption data is submitted. Data from dissolution studies should also be submitted for all solid oral dosage forms.

Dissolution and bioavailability data submitted in the new drug application must provide information that assures bioequivalence or establishes bioavailability and dosage correlations between the formulation(s) sought to be marketed and those used for clinical trials during clinical development of the product. (See Appendix I, items 8.1, 8.2 and 8.3).

Data regarding interaction of the new drug with drugs that are likely to be used concomitantly with it are required to be conducted and should be submitted from non-clinical studies and, if appropriate, from human studies.

Special populations:

Information supporting the use of the drug in children, pregnant women, nursing women, elderly patients, patients with renal or other organ systems failure, and those on specific concomitant medication is required to be submitted if pertinent to the clinical profile of the drug and its anticipated usage pattern. Any claim sought to be made for the drug product that is not based on data submitted under preceding items of this Schedule should be supported by studies included under this item of the Schedule. (See Appendix I, item 8.3)

Geriatrics

Geriatric patients should be included in Phase III clinical trials (and in Phase II trials, at the Sponsor's option) in meaningful numbers if

- the disease intended to be treated is characteristically a disease of aging or
- the population to be treated is known to include substantial numbers of geriatric patients or
- when there is specific reason to expect that conditions common in the elderly are likely to be encountered or
- when the new drug is likely to alter the geriatric patient's response (with regard to safety or efficacy) compared with that of the non-geriatric patient

Paediatrics

The timing of paediatric studies in the new drug development program will depend on the medicinal product, the type of disease being treated, safety considerations, and the efficacy and safety of available treatments. For a drug expected to be used in children, evaluations should be made in the appropriate age group. When clinical development is to include studies in children, it is usually appropriate to begin with older children before extending the trial to younger children and then infants.

If the new drug is for diseases predominantly or exclusively affecting paediatric patients, clinical trial data should be generated in the paediatric population except for initial safety and tolerability data, which will usually be obtained in adults unless such initial safety studies in adults would yield little useful information or expose them to inappropriate risk.

If the new drug is intended to treat serious or life-threatening diseases, occurring in both adults and paediatric patients, for which there are currently no or limited therapeutic options, paediatric population should be included in the clinical trials early, following assessment of initial safety data and reasonable evidence of potential benefit. In circumstances where this is not possible, lack of data should be justified in detail.

If the new drug has a potential for use in paediatric patients – paediatric studies should be conducted. These studies may be initiated at various phases of clinical development or after post marketing surveillance in adults if a safety concern exists. In cases where there is limited paediatric data at the time of submission of application – more data in paediatric patients would be expected after marketing authorisation for use in children is granted.

The paediatric studies should include;

- a. clinical trials,
- b. relative bioequivalence comparisons of the paediatric formulation with the adult formulation performed in adults, and

- c. definitive pharmacokinetic studies for dose selection across the age ranges of paediatric patients in whom the drug is likely to be used. These studies should be conducted in the paediatric patient population with the disease under study.

If the new drug is a major therapeutic advance for the paediatric population – the studies should begin as early as possible in the drug development, and this data should be submitted with the new drug application.

Paediatric Subjects are legally unable to provide written informed consent, and are dependent on their parent(s)/ legal guardian to assume responsibility for their participation in clinical studies. Written informed consent should be obtained from the parent/ legal guardian. However, all paediatric participants should be informed to the fullest extent possible about the study in a language and in terms that they are able to understand. Where appropriate, paediatric participants should additionally assent to enrol in the study. Mature minors and adolescents should personally sign and date a separately designed written assent form. Although a participant's wish to withdraw from a study must be respected, there may be circumstances in therapeutic studies for serious or life-threatening diseases in which, in the opinion of the Investigator and parent(s)/ legal guardian, the welfare of a pediatric patient would be jeopardized by his or her failing to participate in the study. In this situation, continued parental/ legal guardian consent should be sufficient to allow participation in the study.

For clinical trials conducted in the paediatric population, the reviewing ethics committee should include members who are knowledgeable about pediatric, ethical, clinical and psychosocial issues.

Pregnant or nursing women:

Pregnant or nursing women should be included in clinical trials only when the drug is intended for use by pregnant/nursing women or fetuses/nursing infants and where the data generated from women who are not pregnant or nursing, is not suitable.

For new drugs intended for use during pregnancy, follow-up data (pertaining to a period appropriate for that drug) on the pregnancy, fetus and child will be required. Where applicable, excretion of the drug or its metabolites into human milk should be examined and the infant should be monitored for predicted pharmacological effects of the drug.

4.2. Submission of Clinical Study Reports (Appendix VII):

Reports of clinical studies submitted under items 5-8 of Appendix I should be in an internationally accepted format with corresponding certifications. Alternatively, the report format should be in consonance with Appendix VII of this Schedule with each study report certified by the Chief Investigator or, if no Chief Investigator is designated, by each of the Investigators participating in the study. The certification should acknowledge the contents of the report, attest to the accurate presentation of the study as undertaken, and express agreement with the conclusions. Each page should be numbered appropriately.

At least a summary report needs to be submitted for studies prematurely abandoned for any reason including lack of commercial interest in pursuing the new drug application. The summary report should provide a brief description of the study, the number of patients exposed to the drug, dose and duration of exposure, details of adverse drug reactions (see Appendix XI), if any, and the reason for discontinuation of the study or non-pursuit of the new drug application.

5. Regulatory status in other countries: It is important to state if any restrictions have been placed on the use of the drug in any other country, e.g. dosage limits, exclusion of certain age groups, warning about adverse drug reactions, etc. (see Appendix I, item 9.2).

Likewise, if the drug has been withdrawn from any country specially by a regulatory directive, such information should be furnished along with reason and their relevance, if any, to India (see Appendix I, item 9.1 (d)). This information must continue to be submitted by the Sponsor to the Licensing Authority during the course of marketing of the drug in India.

6. Marketing information: The full prescribing information should be submitted as part of the new drug application for marketing.

The prescribing information (package insert) shall comprise the following sections: generic name; composition; dosage form/s, indications; dose and method of administration; use in special populations (such as pregnant patients, lactating patients, pediatric patients, geriatric patients etc.) ; contraindications; warnings; precautions; drug interactions; undesirable effects; overdose; pharmacodynamic and pharmacokinetics properties; incompatibilities; shelf-life; packaging information; storage and handling instructions. All package inserts, promotional literature and patient education material subsequently produced are required to be consistent with the contents of the approved full prescribing information.

The drafts of label and carton texts should comply with provisions of rules 96 and 97 of the Drugs & Cosmetics Rules.

7. Testing protocol

As part of the new drug application for marketing permission, the applicant is required to submit the complete testing protocol/s for quality control testing together with a complete impurity profile and release specifications for the product. Samples of the pure drug substance and finished product are to be submitted when desired by the regulatory authority.

Appendices to Schedule Y

Appendix I

DATA TO BE SUBMITTED ALONG WITH THE APPLICATION TO CONDUCT CLINICAL TRIALS / IMPORT / MANUFACTURE OF NEW DRUGS FOR MARKETING IN INDIA:

1. Introduction

A brief description of the drug and the therapeutic class to which it belongs.

2. Chemical and pharmaceutical information

- 2.1. Information on active ingredients
Drug information (Generic Name, INN) and)

- 2.2. Physicochemical Data

- a. Chemical name and Structure

Empirical formula

Molecular weight

- b. Physical properties

Description

Solubility

Rotation

Partition coefficient

Dissociation constant

- 2.3. Analytical Data

Elemental analysis

Mass spectrum

NMR spectra

IR spectra

UV spectra

Polymorphic identification

2.4. Complete monograph specification including

Identification

Identity/quantification of impurities

Enantiomeric purity

Assay

2.5. Validations

Assay method

Impurity estimation method

Residual solvent/other volatile impurities (OVI) estimation method

2.6. Stability Studies (for details refer Appendix IX)

Final release specification

Reference standard characterization

Material safety data sheet

2.7. Data on Formulation

Dosage form and composition

Master manufacturing formula

Composition of dosage form

In process quality control check

Finished product specification

Excipient compatibility study

Validation of the analytical method

Comparative evaluation with international brand(s) or approved Indian brands, if applicable

Pack presentation

Dissolution

Assay

Impurities

Content uniformity

pH

Force degradation study

Stability evaluation in market intended pack, at proposed storage conditions

Packing specifications

Process validation

When the application is for clinical trials only, the international non-proprietary name (INN) or generic name, drug category, dosage form and data supporting stability in the intended container-closure system for the duration of the clinical trial (information covered in item nos. 2.1, 2.3, 2.6, 2.7) are required.

3. Animal Pharmacology (for details refer Appendix II)

3.1. Summary

3.2. Specific pharmacological actions

3.3. General pharmacological actions

3.4. Follow-up and Supplemental Safety Pharmacology Studies

3.5. Pharmacokinetics: absorption, distribution; metabolism; excretion

4. Animal Toxicology (for details refer Appendix III)

4.1. General Aspects

4.2. Systemic Toxicity Studies

4.3. Male Fertility Study

4.4. Female Reproduction and Developmental Toxicity Studies

4.5. Local toxicity

- 4.6. Allergenicity/Hypersensitivity
- 4.7. Genotoxicity
- 4.8. Carcinogenicity
5. Human / Clinical pharmacology (Phase I)
 - 5.1. Summary
 - 5.2. Specific Pharmacological effects
 - 5.3. General Pharmacological effects
 - 5.4. Pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism, excretion
 - 5.5. Pharmacodynamics / early measurement of drug activity
6. Therapeutic exploratory trials (Phase II)
 - 6.1. Summary
 - 6.2. Study report(s) as given in Appendix VII
7. Therapeutic confirmatory trials (Phase III)
 - 7.1. Summary
 - 7.2. Individual study reports with listing of sites and Investigators.
8. Special studies
 - 8.1. Summary
 - 8.2. Bio-availability / Bio-equivalence.
 - 8.3 Other studies e.g. geriatrics, paediatrics, pregnant or nursing women
9. Regulatory status in other countries
 - 9.1. Countries where the drug is
 - a. Marketed
 - b. Approved
 - c. Approved as IND
 - d. Withdrawn, if any, with reasons
 - 9.2. Restrictions on use, if any, in countries where marketed /approved
 - 9.3. Free sale certificate or certificate of analysis, as appropriate.
10. Prescribing information
 - 10.1. Proposed full prescribing information
 - 10.2. Drafts of labels and cartons
11. Samples and Testing Protocol/s
 - 11.1. Samples of pure drug substance and finished product (an equivalent of 50 clinical doses, or more number of clinical doses if prescribed by the Licensing Authority), with testing protocol/s, full impurity profile and release specifications.

NOTES:

- (1) All items may not be applicable to all drugs. For explanation, refer text of Schedule Y.
- (2) For requirements of data to be submitted with application for clinical trials refer text of this Schedule.

Appendix II

ANIMAL PHARMACOLOGY

1. General Principles

Specific and general pharmacological studies should be conducted to support use of therapeutics in humans. In the early stages of drug development enough information may not be available to rationally select study design for safety assessment. In such a situation, a general approach to safety pharmacology studies can be applied. Safety pharmacology studies are studies that investigate potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure within the therapeutic range or above.

1.1 Specific Pharmacological Actions

Specific pharmacological actions are those which demonstrate the therapeutic potential for humans.

The specific studies that should be conducted and their design will be different based on the individual properties and intended uses of investigational drug. Scientifically validated methods should be used. The use of new technologies and methodologies in accordance with sound scientific principles should be preferred.

1.2 General Pharmacological Actions

1.2.1 Essential Safety Pharmacology

Safety pharmacology studies need to be conducted to investigate the potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure within the therapeutic range and above. These studies should be designed to identify undesirable pharmacodynamic properties of a substance that may have relevance to its human safety; to evaluate adverse pharmacodynamic and/or pathophysiological effects observed in toxicology and/or clinical studies; and to investigate the mechanism of the adverse pharmacodynamic effects observed and/or suspected.

The aim of the essential safety pharmacology is to study the effects of the test drug on vital functions. Vital organ systems such as cardiovascular, respiratory and central nervous systems should be studied. Essential safety pharmacology studies may be excluded or supplemented based on scientific rationale. Also, the exclusion of certain test(s) or exploration(s) of certain organs, systems or functions should be scientifically justified.

1.2.1.1 Cardiovascular System

Effects of the investigational drug should be studied on blood pressure, heart rate, and the electrocardiogram. If possible *in vitro*, *in vivo* and/or *ex vivo* methods including electrophysiology should also be considered.

1.2.1.2 Central Nervous System

Effects of the investigational drug should be studied on motor activity, behavioral changes, coordination, sensory and motor reflex responses and body temperature.

1.2.1.3 Respiratory System

Effects of the investigational drug on respiratory rate and other functions such as tidal volume and hemoglobin oxygen saturation should be studied.

1.3 Follow-up and Supplemental Safety Pharmacology Studies

In addition to the essential safety pharmacological studies, additional supplemental and follow-up safety pharmacology studies may need to be conducted as appropriate. These depend on the pharmacological properties or chemical class of the test substance, and the data generated from safety pharmacology studies, clinical trials, pharmacovigilance, experimental *in vitro* or *in vivo* studies, or from literature reports.

1.3.1 Follow-up Studies For Essential Safety Pharmacology

Follow-up studies provide additional information or a better understanding than that provided by the essential safety pharmacology.

1.3.1.1 Cardiovascular System

These include ventricular contractility, vascular resistance and the effects of chemical mediators, their agonists and antagonists on the cardiovascular system.

1.3.1.2 Central Nervous System

These include behavioral studies, learning and memory, electrophysiology studies, neurochemistry and ligand binding studies.

1.3.1.3 Respiratory System

These include airway resistance, compliance, pulmonary arterial pressure, blood gases and blood pH.

1.3.2 Supplemental Safety Pharmacology Studies

These studies are required to investigate the possible adverse pharmacological effects that are not assessed in the essential safety pharmacological studies and are a cause for concern.

1.3.2.1 Urinary System

These include urine volume, specific gravity, osmolality, pH, proteins, cytology and blood urea nitrogen, creatinine and plasma proteins estimation.

1.3.2.2 Autonomic Nervous System

These include binding to receptors relevant for the autonomic nervous system, and functional response to agonist or antagonist responses *in vivo* or *in vitro*, and effects of direct stimulation of autonomic nerves and their effects on cardiovascular responses.

1.3.2.3 Gastrointestinal System

These include studies on gastric secretion, gastric pH measurement, gastric mucosal examination, bile secretion, gastric emptying time *in vivo* and ileocaecal contraction *in vitro*.

1.3.2.4 Other Organ Systems

Effects of the investigational drug on organ systems not investigated elsewhere should be assessed when there is a cause for concern. For example dependency potential, skeletal muscle, immune and endocrine functions may be investigated.

1.4 Conditions Under Which Safety Pharmacology Studies Are Not Necessary

Safety pharmacology studies are usually not required for locally applied agents e.g. dermal or ocular, in cases when the pharmacology of the investigational drug is well known, and/or when systemic absorption from the site of application is low. Safety pharmacology testing is also not necessary, in the case of a new derivative having similar pharmacokinetics and pharmacodynamics.

1.5 Timing Of Safety Pharmacology Studies In Relation To Clinical Development

1.5.1 Prior To First Administration In Humans

The effects of an investigational drug on the vital functions listed in the essential safety pharmacology should be studied prior to first administration in humans. Any follow-up or supplemental studies identified, should be conducted if necessary, based on a cause for concern.

1.5.2 During Clinical Development

Additional investigations may be warranted to clarify observed or suspected adverse effects in animals and humans during clinical development

1.5.3 Before applying for marketing Approval

Follow-up and supplemental safety pharmacology studies should be assessed prior to approval unless not required, in which case this should be justified. Available information from toxicology studies addressing safety pharmacology endpoints or information from clinical studies can replace such studies.

1.6 Application Of Good Laboratory Practice (GLP)

The safety pharmacology studies, should as far as possible, be conducted under compliance with GLP. Data integrity should be ensured even if the studies do not formally adhere to the principles of GLP. Where the safety pharmacology studies are part of toxicology studies these studies should be conducted in accordance with GLP.

Appendix III

ANIMAL TOXICOLOGY (NON-CLINICAL TOXICITY STUDIES)

General Principles

Toxicity studies should comply with the norms of Good Laboratory Practice (GLP). Briefly, these studies should be performed by suitably trained and qualified staff employing properly calibrated and standardized equipment of adequate size and capacity. Studies should be done as per written protocols with modifications (if any) verifiable retrospectively. Standard operating procedures (SOPs) should be followed for all managerial and laboratory tasks related to these studies. Test substances and test systems (in-vitro or in-vivo) should be properly characterized and standardized. All documents belonging to each study, including its approved protocol, raw data, draft report, final report, and histology slides and paraffin tissue blocks should be preserved for a minimum of 5 years after marketing of the drug.

Toxicokinetic studies (generation of pharmacokinetic data either as an integral component of the conduct of non-clinical toxicity studies or in specially designed studies) should be conducted to assess the systemic exposure achieved in animals and its relationship to dose level and the time course of the toxicity study. Other objectives of toxicokinetic studies include obtaining data to relate the exposure achieved in toxicity studies to toxicological findings and contribute to the assessment of the relevance of these findings to clinical safety, to support the choice of species and treatment regimen in nonclinical toxicity studies and to provide information which, in conjunction with the toxicity findings, contributes to the design of subsequent non-clinical toxicity studies.

1.1 Systemic Toxicity Studies

- 1.1.1 Single-dose Toxicity Studies: These studies (see Appendix I item 4.2) should be carried out in 2 rodent species (mice and rats) using the same route as intended for humans. In addition, at least one more route should be used in one of the species to ensure systemic absorption of the drug. This route should depend on the nature of the drug. A limit of 2g/kg is recommended for oral dosing. Animals should be observed for 14 days after the drug administration, and minimum lethal dose (MLD) and maximum tolerated dose (MTD) should be established. If possible, the target organ of toxicity should also be determined. Mortality should be looked for up to 72 hours after parenteral administration and up to 14 days after oral administration. Symptoms, signs and mode of death should be reported, with appropriate macroscopic and microscopic findings where necessary. LD₁₀ and LD₅₀ should be reported preferably with 95 percent confidence limits. If LD₅₀s cannot be determined, reasons for the same should be stated.

The dose causing severe toxic manifestations or death should be defined in the case of cytotoxic anticancer agents, and the post-dosing observation period should be to 14 days. Mice should first be used for determination of MTD. Findings should then be confirmed in rat for establishing linear relationship between toxicity and body surface area. In case of nonlinearity, data of the more sensitive species should be used to determine the Phase I starting dose. Where rodents are known to be poor predictors of human toxicity (e.g., antifolates), or where the cytotoxic drug acts by a novel mechanism of action, MTD should be established in non-rodent species.

- 1.1.2 Repeated-dose Systemic Toxicity Studies: These studies (see Appendix I, item 4.2) should be carried out in at least two mammalian species, of which one should be a non-rodent. Dose ranging studies should precede the 14-, 28-, 90- or 180- day toxicity studies. Duration of the final systemic toxicity study will depend on the duration, therapeutic indication and scale of the proposed clinical trial. (see Item 1.8). If a species is known to metabolize the drug in the same way as humans, it should be preferred for toxicity studies.

In repeated-dose toxicity studies the drug should be administered 7 days a week by the route intended for clinical use. The number of animals required for these studies, i.e. the minimum number of animals on which data should be available, is shown in Item 1.9.

A control group of animals given the vehicle alone should always be included, and three other groups should be given graded doses of the drug. The highest dose should produce observable toxicity; the lowest dose should

not cause observable toxicity, but should be comparable to the intended therapeutic dose in humans or a multiple of it. To make allowance for the sensitivity of the species the intermediate dose should cause some symptoms, but not gross toxicity or death, and should be placed logarithmically between the other two doses.

The parameters to be monitored and recorded in long-term toxicity studies should include behavioral, physiological, biochemical and microscopic observations. In case of parenteral drug administration, the sites of injection should be subjected to gross and microscopic examination. Initial and final electrocardiogram and fundus examination should be carried out in the non-rodent species.

In the case of cytotoxic anticancer agents dosing and study design should be in accordance with the proposed clinical schedule in terms of days of exposure and number of cycles. Two rodent species may be tested for initiating Phase I trials. A non-rodent species should be added if the drug has a novel mechanism of action, or if permission for Phase II, III or marketing is being sought.

For most compounds, it is expected that single dose tissue distribution studies with sufficient sensitivity and specificity will provide an adequate assessment of tissue distribution and the potential for accumulation. Thus, repeated dose tissue distribution studies should not be required uniformly for all compounds and should only be conducted when appropriate data cannot be derived from other sources. Repeated dose studies may be appropriate under certain circumstances based on the data from single dose tissue distribution studies, toxicity and toxicokinetic studies. The studies may be most appropriate for compounds which have an apparently long half life, incomplete elimination or unanticipated organ toxicity.

Notes:

- i. Single Dose Toxicity Study: Each group should contain at least 5 animals of either sex. At least four graded doses should be given. Animals should be exposed to the test substance in a single bolus or by continuous infusion or several doses within 24 hours. Animals should be observed for 14 days. Signs of intoxication, effect on body weight, gross pathological changes should be reported. It is desirable to include histo-pathology of grossly affected organs, if any.
- ii. Dose-ranging Study: Objectives of this study include the identification of target organ of toxicity and establishment of MTD for subsequent studies.
 - ii (a). Rodents: Study should be performed in one rodent species (preferably rat) by the proposed clinical route of administration. At least four graded doses should be given, and each dose group as well as the vehicle control should consist of a minimum of 5 animals of each sex. Animals should be exposed to the test substance daily for 10 consecutive days. Highest dose should be the maximum tolerated dose of single-dose study. Animals should be observed daily for signs of intoxication (general appearance, activity and behaviour etc), and periodically for the body weight and laboratory parameters. Gross examination of viscera and microscopic examination of affected organs should be done.
 - ii (b). Non-rodents: One male and one female are to be taken for ascending Phase MTD study. Dosing should start after initial recording of cage-side and laboratory parameters. Starting dose may be 3 to 5 times the extrapolated effective dose or MTD (whichever is less), and dose escalation in suitable steps should be done every third day after drawing the samples for laboratory parameters. Dose should be lowered appropriately when clinical or laboratory evidence of toxicity are observed. Administration of test substance should then continue for 10 days at the well-tolerated dose level following which, samples for laboratory parameters should be taken. Sacrifice, autopsy and microscopic examination of affected tissues should be performed as in the case of rodents.
- iii. 14/28 Day repeated-dose toxicity studies: One rodent (6-10/sex/group) and one non-rodent (2-3/sex/group) species are needed. Daily dosing by proposed clinical route at three dose levels should be done with highest dose having observable toxicity, mid-dose between high and low dose, and low dose. The doses should preferably be multiples of the effective dose and free from toxicity.

Observation parameters should include cage-side observations, body weight changes, food/water intake, blood biochemistry, haematology, and gross and microscopic studies of all viscera and tissues.

- iv. 90-Day repeated-dose toxicity studies: One rodent (15-30/sex/group) and one non-rodent (4-6/sex/group) species are needed. Daily dosing by proposed clinical route at three graded dose levels should be done. In addition to the control a "high-dose-reversal" group and its control group should be also included. Parameters should include signs of intoxication (general appearance, activity and behaviour etc), body weight, food intake, blood biochemical parameters, hematological values, urine analysis, organ weights, gross and microscopic study of viscera and tissues. Half the animals in "reversal" groups (treated and control) should be sacrificed after 14 days of stopping the treatment. The remaining animals should be sacrificed after 28 days of stopping the treatment or after the recovery of signs and/or clinical pathological changes – whichever comes later, and evaluated for the parameters used for the main study.
- v. 180-Day repeated-dose toxicity studies: One rodent (15-30/sex/group) and one non-rodent (4-6/sex/group) species are needed. At least 4 groups, including control, should be taken. Daily dosing by proposed clinical route at three graded dose levels should be done. Parameters should include signs of intoxication, body weight, food intake, blood biochemistry, hematology, urine analysis, organ weights, gross and microscopic examination of organs and tissues.

1.2 Male Fertility Study

One rodent species (preferably rat) should be used. Dose selection should be done from the results of the previous 14- or 28-day toxicity study in rat. Three dose groups, the highest one showing minimal toxicity in systemic studies, and a control group should be taken. Each group should consist of 6 adult male animals. Animals should be treated with the test substance by the intended route of clinical use for 28 days before they are paired with female animals of proven fertility in a ratio of 1:2 for mating.

Drug treatment of the male animals should continue during pairing. Pairing should be continued till the detection of vaginal plug or 10 days, whichever is earlier. Females getting thus pregnant should be examined for their fertility index after day 13 of gestation. All the male animals should be sacrificed at the end of the study. Weights of each testis and epididymis should be separately recorded. Sperms from one epididymis should be examined for their motility and morphology. The other epididymis and both testes should be examined for their histology.

1.3 Female Reproduction and Developmental Toxicity Studies

These studies (see Appendix I, item 4.4) need to be carried out for all drugs proposed to be studied or used in women of child bearing age. Segment I, II and III studies (see below) are to be performed in albino mice or rats, and segment II study should include albino rabbits also as a second test species.

- 1.3.1 Female Fertility Study (Segment I): The study should be done in one rodent species (rat preferred). The drug should be administered to both males and females; beginning a sufficient number of days (28 days in males and 14 days in females) before mating. Drug treatment should continue during mating and, subsequently, during the gestation period. Three graded doses should be used, the highest dose (usually the MTD obtained from previous systemic toxicity studies) should not affect general health of the parent animals. At least 15 males and 15 females should be used per dose group. Control and the treated groups should be of similar size. The route of administration should be the same as intended for therapeutic use.

Dams should be allowed to litter and their medication should be continued till the weaning of pups. Observations on body weight, food intake, clinical signs of intoxication, mating behaviour, progress of gestation/ parturition periods, length of gestation, parturition, post-partum health and gross pathology (and histopathology of affected organs) of dams should be recorded. The pups from both treated and control groups should be observed for general signs of intoxication, sex-wise distribution in different treatment groups, body weight, growth parameters, survival, gross examination, and autopsy. Histopathology of affected organs should be done.

- 1.3.2 Teratogenicity Study (Segment II): One rodent (preferably rat) and one non-rodent (rabbit) species are to be used. The drug should be administered throughout the period of organogenesis, using three dose levels as described for segment I. The highest dose should cause minimum maternal toxicity and the lowest one should be proportional to the proposed dose for clinical use in humans or a multiple of it. The route of administration should be the same as intended for human therapeutic use.

The control and the treated groups should consist of at least 20 pregnant rats (or mice) and 12 rabbits, on each dose level. Half the animals in each group should be subjected to caesarian sectioning (day 20 in rats and day 30 in rabbits) and the remaining should be allowed to deliver spontaneously. Observation parameters should include: (Dams) signs of intoxication, effect on body weight, effect on food intake, examination of uterus, ovaries and uterine contents, number of corpora lutea, implantation sites, resorptions (if any); and for the foetuses, the total number, gender, body length, weight and gross/ visceral/ skeletal abnormalities, if any.

- 1.3.3 Perinatal Study (Segment III): This study is specially recommended if the drug is to be given to pregnant or nursing mothers for long periods or where there are indications of possible adverse effects on foetal development. One rodent species (preferably rat) is needed. Dosing at levels comparable to multiples of human dose should be done by the intended clinical route. At least 4 groups (including control), each consisting of 15 dams should be used. The drug should be administered throughout the last trimester of pregnancy (from day 15 of gestation) and then the dose that causes low foetal loss should be continued throughout lactation and weaning. Dams should then be sacrificed and examined as described below.

One male and one female from each litter of F₁ generation (total 15 males and 15 females in each group) should be selected at weaning and treated with vehicle or test substance (at the dose levels described above) throughout their periods of growth to sexual maturity, pairing, gestation, parturition and lactation. Mating performance and fertility of F₁ generation should thus be evaluated to obtain the F₂ generation whose growth parameters should be monitored till weaning. The criteria of evaluation should be the same as described earlier (3.4.1).

Animals should be sacrificed at the end of the study and the observation parameters should include (Dams) body weight, food intake, general signs of intoxication, progress of gestation/ parturition periods and gross pathology (if any); and for pups, the clinical signs, sex-wise distribution in dose groups, body weight, growth parameters, gross examination, survival and autopsy (if needed) and where necessary, histopathology.

1.4 Local toxicity

These studies (see Appendix I, item 4.5) are required when the new drug is proposed to be used by some special route (other than oral) in humans. The drug should be applied to an appropriate site (e.g., skin or vaginal mucous membrane) to determine local effects in a suitable species (such as a guinea pig or rabbit). Typical study designs for these studies should include three dose levels and untreated and/ or vehicle control, preferably use of 2 species, and increasing group size with increase in duration of treatment. Where dosing is restricted due to anatomical or humane reasons, or the drug concentration cannot be increased beyond a certain level due to the problems of solubility, pH or tonicity, a clear statement to this effect should be given. If the drug is absorbed from the site of application, appropriate systemic toxicity studies will also be required.

Notes:

- i. Dermal toxicity study: The study should be done in rabbit and rat. Daily topical (dermal) application of test substance in its clinical dosage form should be done. Test material should be applied on shaved skin covering not less than 10% of the total body surface area. Porous gauze dressing should be used to hold liquid material in place. Formulations with different concentrations (at least 3) of test substance, several fold higher than the clinical dosage form should be used. Period of application may vary from 7 to 90 days depending on the clinical duration of use. Where skin irritation is grossly visible in the initial studies, a recovery group should be included in the subsequent repeated-dose study. Local signs (erythema, oedema and eschar formation) as well as histological examination of sites of application should be used for evaluation of results.

- ii. Photo-allergy or dermal photo-toxicity should be tested by Armstrong/ Harber Test in guinea pig. This test should be done if the drug or a metabolite is related to an agent causing photosensitivity or the nature of action suggests such a potential (e.g., drugs to be used in treatment of leucoderma). Pretest in 8 animals should screen 4 concentrations (patch application for 2 hours \pm 15 min.) with and without UV exposure (10 J/cm^2). Observations recorded at 24 and 48 hours should be used to ascertain highest nonirritant dose. Main test should be performed with 10 test animals and 5 controls. Induction with the dose selected from pretest should use 0.3 ml/patch for 2 hour \pm 15 min. followed by 10 J/cm^2 of UV exposure. This should be repeated on day 0, 2, 4, 7, 9 and 11 of the test. Animals should be challenged with the same concentration of test substance between day 20 to 24 of the test with a similar 2-hour application followed by exposure to 10 J/cm^2 of UV light. Examination and grading of erythema and oedema formation at the challenge sites should be done 24 and 48 hours after the challenge. A positive control like musk ambrett or psoralin should be used.
- iii. Vaginal Toxicity Test: Study is to be done in rabbit or dog. Test substance should be applied topically (vaginal mucosa) in the form of pessary, cream or ointment. Six to ten animals per dose group should be taken. Higher concentrations or several daily applications of test substance should be done to achieve multiples of daily human dose. The minimum duration of drug treatment is 7 days (more according to clinical use), Subject to a maximum of 30 days. Observation parameters should include swelling, closure of introitus and histopathology of vaginal wall.
- iv. Rectal Tolerance Test: For all preparations meant for rectal administration this test may be performed in rabbits or dogs. Six to ten animals per dose group should be taken. Formulation in volume comparable to human dose (or the maximum possible volume) should be applied once or several times daily, per rectally, to achieve administration of multiples of daily human dose. The minimum duration of application is 7 days (more according to clinical use), Subject to a maximum of 30 days. Size of suppositories may be smaller, but the drug content should be several fold higher than the proposed human dose. Observation parameters should include clinical signs (sliding on backside), signs of pain, blood and/or mucus in faeces, condition of anal region/sphincter, gross and (if required) histological examination of rectal mucosa.
- v. Parenteral Drugs: For products meant for intravenous or intramuscular or subcutaneous or intradermal injection the sites of injection in systemic toxicity studies should be specially examined grossly and microscopically. If needed, reversibility of adverse effects may be determined on a case to case basis.
- vi. Ocular toxicity studies (for products meant for ocular instillation): These studies should be carried out in two species, one of which should be the albino rabbit which has a sufficiently large conjunctival sac. Direct delivery of drug onto the cornea in case of animals having small conjunctival sacs should be ensured. Liquids, ointments, gels or soft contact lenses (saturated with drug) should be used. Initial single dose application should be done to decide the exposure concentrations for repeated-dose studies and the need to include a recovery group. Duration of the final study will depend on the proposed length of human exposure. Subject to a maximum of 90 days. At least two different concentrations exceeding the human dose should be used for demonstrating the margin of safety. In acute studies, one eye should be used for drug administration and the other kept as control. A separate control group should be included in repeated-dose studies.

Slit-lamp examination should be done to detect the changes in cornea, iris and aqueous humor. Fluorescent dyes (sodium fluorescein, 0.25 to 1.0%) should be used for detecting the defects in surface epithelium of cornea and conjunctiva. Changes in intra-ocular tension should be monitored by a tonometer. Histological examination of eyes should be done at the end of the study after fixation in Davidson's or Zenker's fluid.
- vii. Inhalation toxicity studies: The studies are to be undertaken in one rodent and one non-rodent species using the formulation that is to be eventually proposed to be marketed. Acute, subacute and chronic toxicity studies should be performed according to the intended duration of human exposure. Standard systemic toxicity study designs (described above) should be used. Gases and vapors should be given in

whole body exposure chambers; aerosols are to be given by nose-only method. Exposure time and concentrations of test substance (limit dose of 5mg/l) should be adjusted to ensure exposure at levels comparable to multiples of intended human exposure. Three dose groups and a control (plus vehicle control, if needed) are required. Duration of exposure may vary Subject to a maximum of 6 hours per day and five days a week. Food and water should be withdrawn during the period of exposure to test substance.

Temperature, humidity and flow rate of exposure chamber should be recorded and reported. Evidence of exposure with test substance of particle size of 4 micron (especially for aerosols) with not less than 25% being 1 micron should be provided. Effects on respiratory rate, findings of bronchial lavage fluid examination, histological examination of respiratory passages and lung tissue should be included along with the regular parameters of systemic toxicity studies or assessment of margin of safety.

1.5 Allergenicity/ Hypersensitivity:

Standard tests include guinea pig maximization test (GPMT) and local lymph node assay (LLNA) in mouse. Any one of the two may be done.

Notes:

- i. Guinea Pig Maximization Test: The test is to be performed in two steps; first, determination of maximum nonirritant and minimum irritant doses, and second, the main test. The initial study will also have two components. To determine the intradermal induction dose, 4 dose levels should be tested by the same route in a batch of 4 male and 4 female animals (2 of each sex should be given Freund's adjuvant). The minimum irritant dose should be used for induction. Similarly, a topical minimum irritant dose should be determined for challenge. This should be established in 2 males and 2 females. A minimum of 6 male and 6 female animals per group should be used in the main study. One test and one control group should be used. It is preferable to have one more positive control group. Intradermal induction (day 1) coupled with topical challenge (day 21) should be done. If there is no response, re-challenge should be done 7-30 days after the primary challenge. Erythema and oedema (individual animal scores as well as maximization grading) should be used as evaluation criteria.
- ii. Local Lymph Node Assay: Mice used in this test should be of the same sex, either only males or only females. Drug treatment is to be given on ear skin. Three graded doses, the highest being maximum nonirritant dose plus vehicle control should be used. A minimum of 6 mice per group should be used. Test material should be applied on ear skin on three consecutive days and on day 5, the draining auricular lymph nodes should be dissected out 5 hours after i.v. ^3H -thymidine or bromo-deoxy-uridine (BrdU). Increase in ^3H -thymidine or BrdU incorporation should be used as the criterion for evaluation of results.

1.6 Genotoxicity

Genotoxic compounds, in the absence of other data, shall be presumed to be trans-species carcinogens, implying a hazard to humans. Such compounds need not be subjected to long-term carcinogenicity studies. However, if such a drug is intended to be administered for chronic illnesses or otherwise over a long period of time - a chronic toxicity study (up to one year) may be necessary to detect early tumorigenic effects.

Genotoxicity tests are *in vitro* and *in vivo* tests conducted to detect compounds which induce genetic damage directly or indirectly. These tests should enable a hazard identification with respect to damage to DNA and its fixation.

The following standard test battery is generally expected to be conducted:

- i) A test for gene mutation in bacteria.
- ii) An *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay.
- iii) An *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells.

Other genotoxicity tests e.g. tests for measurement of DNA adducts, DNA strand breaks, DNA repair or recombination serve as options in addition to the standard battery for further investigation of genotoxicity test results obtained in the standard battery. Only under extreme conditions in which one or more tests comprising the standard battery cannot be employed for technical reasons, alternative validated tests can serve as substitutes provided sufficient scientific justification should be provided to support the argument that a given standard battery test is not appropriate.

Both in-vitro and in-vivo studies should be done. In-vitro studies should include Ames' Salmonella assay and chromosomal aberrations (CA) in cultured cells. In-vivo studies should include micronucleus assay (MNA) or CA in rodent bone marrow. Data analysis of CA should include analysis of 'gaps.'

Cytotoxic anticancer agents: Genotoxicity data are not required before Phase I and II trials. But these studies should be completed before applying for Phase III trials.

Notes:

Ames' Test (Reverse mutation assay in Salmonella): *S. typhimurium* tester strains such as TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA97 or *Escherichia coli* WP2 *uvrA* or *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (pKM101) should be used.

- i. In-vitro exposure (with and without metabolic activation, S9 mix) should be done at a minimum of 5 log dose levels. "Solvent" and "positive" control should be used. Positive control may include 9-amino-acridine, 2-nitrofluorine, sodium azide and mitomycin C, respectively, in the tester strains mentioned above. Each set should consist of at least three replicates. A 2.5 fold (or more) increase in number of revertants in comparison to spontaneous revertants would be considered positive.
- ii. In-vitro cytogenetic assay : The desired level of toxicity for *in vitro* cytogenetic tests using cell lines should be greater than 50% reduction in cell number or culture confluency. For lymphocyte cultures, an inhibition of mitotic index by greater than 50% is considered sufficient. It should be performed in CHO cells or on human lymphocyte in culture. In-vitro exposure (with and without metabolic activation, S9 mix) should be done using a minimum of 3 log doses. "Solvent" and "positive" control should be included. A positive control like mitomycin C should be used. Each set should consist of at least three replicates. Increased number of aberrations in metaPhase chromosomes should be used as the criteria for evaluation.
- iii. In-vivo micronucleus assay: One rodent species (preferably mouse) is needed. Route of administration of test substance should be the same as intended for humans. Five animals per sex per dose groups should be used. At least three dose levels, plus "solvent" and "positive" control should be tested. A positive control like mitomycin C or cyclophosphamide should be used. Dosing should be done on day 1 and 2 of study followed by sacrifice of animals 6 hours after the last injection. Bone marrow from both the femora should be taken out, flushed with fetal bovine serum (20 min.), pelleted and smeared on glass slides. Giemsa-MayGruenwald staining should be done and increased number of micronuclei in polychromatic erythrocytes (minimum 1000) should be used as the evaluation criteria.
- iv. In-vivo cytogenetic assay: One rodent species (preferably rat) is to be used. Route of administration of test substance should be the same as intended for humans. Five animals/sex/dose groups should be used. At least three dose levels, plus "solvent" and "positive" control should be tested. Positive control may include cyclophosphamide. Dosing should be done on day 1 followed by intra-peritoneal colchicine administration at 22 hours. Animals should be sacrificed 2 hours after colchicine administration. Bone marrow from both the femora should be taken out, flushed with hypotonic saline (20 min.), pelleted and resuspended in Carnoy's fluid. Once again the cells should be pelleted and dropped on clean glass slides with a Pasteur pipette. Giemsa staining should be done and increased number of aberrations in metaPhase chromosomes (minimum 100) should be used as the evaluation criteria.

1.9 Carcinogenicity (see Appendix I, item 4.8)

Carcinogenicity studies should be performed for all drugs that are expected to be clinically used for more than 6 months as well as for drugs used frequently in an intermittent manner in the treatment of chronic or recurrent conditions. Carcinogenicity studies are also to be performed for drugs if there is concern about their carcinogenic potential emanating from previous demonstration of carcinogenic potential in the product class that is considered relevant to humans or where structure-activity relationship suggests carcinogenic risk or when there is evidence of preneoplastic lesions in repeated dose toxicity studies or when long-term tissue retention of parent compound or metabolite(s) results in local tissue reactions or other pathophysiological responses.

For pharmaceuticals developed to treat certain serious diseases, carcinogenicity testing need not be conducted before market approval although these studies should be conducted after marketing permission has been granted.

In instances where the life-expectancy in the indicated population is short (i.e., less than 2 - 3 years) - no long-term carcinogenicity studies may be required. In cases where the therapeutic agent for cancer is generally successful and life is significantly prolonged there may be later concerns regarding secondary cancers. When such drugs are intended for adjuvant therapy in tumour free patients or for prolonged use in non-cancer indications, carcinogenicity studies may be / are needed.

Completed rodent carcinogenicity studies are not needed in advance of the conduct of large scale clinical trials, unless there is special concern for the patient population.

Carcinogenicity studies should be done in a rodent species (preferably rat). Mouse may be employed only with proper scientific justification. The selected strain of animals should not have a very high or very low incidence of spontaneous tumors.

At least three dose levels should be used. The highest dose should be sub-lethal, and it should not reduce the life span of animals by more than 10% of expected normal. The lowest dose should be comparable to the intended human therapeutic dose or a multiple of it, e.g. 2.5x; to make allowance for the sensitivity of the species. The intermediate dose to be placed logarithmically between the other two doses. An untreated control and (if indicated) a vehicle control group should be included. The drug should be administered 7 days a week for a fraction of the life span comparable to the fraction of human life span over which the drug is likely to be used therapeutically. Generally, the period of dosing should be 24 months for rats and 18 months for mice.

Observations should include macroscopic changes observed at autopsy and detailed histopathology of organs and tissues. Additional tests for carcinogenicity (short-term bioassays, neonatal mouse assay or tests employing transgenic animals) may also be done depending on their applicability on a case to case basis.

Notes:

- i. Each dose group and concurrent control group not intended to be sacrificed early should contain at least 50 animals of each sex. A high dose satellite group for evaluation of pathology other than neoplasia should contain 20 animals of each sex while the satellite control group should contain 10 animals of each sex. Observation parameters should include signs of intoxication, effect on body weight, food intake, clinical chemistry parameters, hematology parameters, urine analysis, organ weights, gross pathology and detailed histopathology. Comprehensive descriptions of benign and malignant tumour development, time of their detection, site, dimensions, histological typing etc. should be given.

1.8 Animal toxicity requirements for clinical trials and marketing of a new drug.

Systemic Toxicity Studies

Route of administration	Duration of proposed human administration	Human Phase(s) for which study is proposed to be conducted	Long term toxicity requirements
-------------------------	---	--	---------------------------------

Oral or Parenteral or Transdermal	Single dose or several doses in one day, Upto 1wk	I,II,III	2sp,2wk
	> 1 wk but upto 2wk	I,II,III	2sp;4wk
	> 2 wk but upto 4wk	I,II,III	2sp;12wk
	Over 1mo	I,II,III	2sp;24wk
Inhalation (general anaesthetics, aerosols)	Upto 2 wk	I,II,III	2sp;1mo; (Exposure time 3h/d, 5d/wk)
	Upto 4wk	I,II,III	2sp;12wk, (Exposure time 6h/d, 5d/wk)
	> 1 4wk	I,II,III	2sp;24wk, (Exposure time 6h/d, 5d/wk)

Local Toxicity Studies

Dermal	Upto 2 wk	I,II	1sp;4wk
		III	2sp;4wk
	> 2 wk	I,II,III	2sp;12wk
Ocular or Otic or Nasal	Upto 2 wk	I,II	1sp;4wk
		III	2sp;4wk
	> 2 wk	I,II,III	2sp;12wk
Vaginal or Rectal	Upto 2 wk	I,II	1sp;4wk
		III	2sp;4wk
	> 2 wk	I,II,III	2sp;12wk

Special Toxicity Studies

Male Fertility Study:

- Phase I, II, III in male volunteers/patients

Female Reproduction and Developmental Toxicity Studies:

- Segment II studies in 2 species; Phase II, III involving female patients of child-bearing age.
- Segment I study; Phase III involving female patients of child-bearing age.
- Segment III study; Phase III for drugs to be given to pregnant or nursing mothers for long periods or where there are indications of possible adverse effects on foetal development.

Allergenicity/Hypersensitivity:

- Phase I, II, III - when there is a cause of concern or for parenteral drugs (including dermal application)

Photo-allergy or dermal photo-toxicity:

- Phase I, II, III - if the drug or a metabolite is related to an agent causing photosensitivity or the nature of action suggests such a potential.

Genotoxicity:

- In-vitro studies - Phase I
- Both In-vitro and in-vivo - Phase II, III

Carcinogenicity:

- Phase III - when there is a cause for concern, or when the drug is to be used for more than 6 months.

Abbreviations: sp-species; mo-month; wk-week; d -day; h-hour; I, II, III - Phases of clinical trial;

- Note: 1. Animal toxicity data generated in other countries may be accepted and may not be asked to be repeated/duplicated in India on a case to case basis depending upon the quality of data and the credentials of the laboratory(ies) where such data has been generated.
2. Requirements for fixed dose combinations are given in Appendix VIII.

1.9 Number of animals required for repeated-dose toxicity studies

Group	14-28 days				84-182 days			
	Rodent (Rat)		Non-rodent (Dog or Monkey)		Rodent (Rat)		Non-rodent (Dog or Monkey)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Control	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
Low dose	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
Intermediate dose	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
High dose	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6

2.0 Laboratory parameters to be included in toxicity studies.

Haematological parameters

- Haemoglobin
- Total RBC Count
- Haematocrit
- Reticulocyte Count
- Total WBC Count
- Differential WBC Count
- Platelet Count
- Terminal Bone Marrow Examination
- ESR (Non-rodents only)
- General Blood Picture: A special mention of abnormal and immature cells should be made.
- Coagulation Parameters (Non-rodents only): Bleeding Time, Coagulation Time, Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time

Urinalysis Parameters

- Colour
- Appearance
- Specific Gravity
- 24-hour urinary output
- Reaction (pH)
- Albumin
- Sugar
- Acetone
- Bile pigments
- Urobilinogen
- Occult Blood
- Microscopic examination of urinary sediment.

Blood Biochemical Parameters

- Glucose
- Cholesterol
- Triglycerides
- HDL Cholesterol (Non-rodents only)
- LDL Cholesterol (Non-rodents only)
- Bilirubin
- SGPT (ALT)
- SGOT (AST)
- Alkaline Phosphatase (ALP)
- GGT (Non-rodents only)
- Blood Urea Nitrogen
- Creatinine
- Total Proteins
- Albumin
- Globulin (Calculated values)
- Sodium
- Potassium
- Phosphorus
- Calcium

Gross and Microscopic Pathology

- Brain*: Cerebrum, cerebellum, Midbrain
- (Spinal Cord)
- Eye
- (Middle Ear)
- Thyroid
- (Parathyroid)
- Spleen*
- Thymus
- Adrenal*
- (Pancreas)
- (Trachea)
- Lung*
- Heart*
- Aorta
- Oesophagus
- Stomach
- Duodenum
- Jejunum
- Terminal ileum
- Colon
- (Rectum)
- Liver*
- Kidney*
- Urinary bladder
- Epididymis
- Testis*
- Ovary
- Uterus*
- Skin
- Mammary gland
- Mesenteric lymph node
- Skeletal muscle

* Organs marked with an asterisk should be weighed.

() Organs listed in parenthesis should be examined if indicated by the nature of the drug or observed effects.

Appendix IV

UNDERTAKING BY THE INVESTIGATOR

1. Full name, address and title of the Investigator
2. Name and address of the medical college, hospital or other facility where the clinical trial will be conducted: Education, training & experience that qualify the Investigator for the clinical trial (Attach details including Medical Council registration number, and / or any other statement(s) of qualification(s))
3. Name and address of all clinical laboratory facilities to be used in the study.
4. Name and address of the Ethics Committee that is responsible for approval and continuing review of the study.
5. Names of the other members of the research team (Co- or sub-Investigators) who will be assisting the Investigator in the conduct of the investigation (s).

6. Protocol Title and Study number (if any) of the clinical trial to be conducted by the Investigator.

7. Commitments:

I have reviewed the clinical protocol thoroughly and agree that it contains all the necessary information to conduct the study. I will not begin the study until all necessary Ethics Committee and regulatory approvals have been obtained.

I agree to conduct the study in accordance with the current protocol. I will not implement any deviation from or changes of the protocol without agreement by the Sponsor and prior review and documented approval / favorable opinion from the Ethics Committee of the amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to the trial Subjects or when the change(s) involved are only logistical or administrative in nature.

I agree to personally conduct and/or supervise the clinical trial at my site.

I agree to inform all Subjects, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent and ethics committee review and approval specified in the GCP guidelines are met.

I agree to report to the Sponsor all adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with the regulatory and GCP guidelines.

I have read and understood the information in the Investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug.

I agree to ensure that all associates, colleagues and employees assisting in the conduct of the study are suitably qualified and experienced and they have been informed about their obligations in meeting their commitments in the trial.

I agree to maintain adequate and accurate records and to make those records available for audit / inspection by the Sponsor, Ethics Committee, Licensing Authority or their authorized representatives, in accordance with regulatory and GCP provisions. I will fully cooperate with any study related audit conducted by regulatory officials or authorized representatives of the Sponsor.

I agree to promptly report to the Ethics Committee all changes in the clinical trial activities and all unanticipated problems involving risks to human Subjects or others.

I will maintain confidentiality of the identification of all participating study patients and assure security and confidentiality of study data.

I agree to comply with all other requirements regarding the obligations of clinical Investigators and all other pertinent requirements in GCP and all applicable regulatory requirements.

8. Signature of Investigator with Date

Appendix V

ETHICS COMMITTEE

1. The number of persons in an Ethics Committee should be kept fairly small (6-7 members) with a maximum of 12 members. It should have a quorum of at least 5 members for each protocol being reviewed. Ethics Committee should appoint, from among its members, a Chairperson (who is from outside the institution) and a Member Secretary. Other members should be a mix of medical/non-medical, scientific and non-scientific persons, including lay public, to reflect the different viewpoints.

The Ethics Committee shall comprise of at least the following:

- (a) 1-2 basic medical scientists (preferably one pharmacologist).
- (b) 1-2 clinicians from various Institutes
- (c) a legal expert or retired judge
- (d) a social scientist / representative of non-governmental voluntary agency
- (e) a philosopher / ethicist / theologian or a similar person
- (f) a lay person from the community.

In any case, the ethics committee must include at least one member whose primary area of interest / specialization is nonscientific and at least one member who is independent of the institution/trial site. Besides there should be appropriate gender representation on the Ethics Committee. If required, Subject experts may be invited to offer their views. Further, based on the requirement of research area, e.g. HIV AIDS, genetic disorders etc. specific patient groups may also be represented in the Ethics Committee as far as possible.

Only those Ethics Committee members who are independent of the clinical trial and the Sponsor of the trial should vote/provide opinion in matters related to the study.

2. Format for Approval of Ethical Committee

To

Dr.

Dear Dr. _____

The Institutional Ethics Committee / Independent Ethics Committee (state name of the committee, as appropriate) reviewed and discussed your application to conduct the clinical trial entitled "....." on(date).

The following documents were reviewed:

- 1. Signed Trial Protocol, dated _____
- 2. Patient Information Sheet and Informed Consent Form in English and/or vernacular at a level of complexity understandable by the volunteer / patient
- 3. Investigator's Brochure, dated _____
- 4. Proposed methods for patient accrual
- 5. Principal Investigator's current CV
- 6. Insurance Policy / Compensation for any physical or mental injury
- 7. Investigator's Agreement
- 8. Confidentiality Agreement

The following members of the ethics committee were present at the meeting held on (date, time, place).

_____ Chairman of the Ethics Committee
_____ Member secretary of the Ethics Committee

_____ Name of each member with designation

We approve the trial to be conducted in its presented form.

The Institutional Ethics Committee / Independent Ethics Committee expects to be informed about the progress of the study, any SAE occurring in the course of the study, any changes in the protocol and patient information/informed consent and asks to be provided a copy of the final report.

Yours sincerely,

Member Secretary, Ethics Committee.

Appendix VI

1. Checklist for study Subject's informed consent documents

1.1 Essential Elements:

- Statement that the study involves research and explanation of the purpose of the research
- Expected duration of the Subject's participation
- Description of the procedures to be followed, including all invasive procedures
- Identification of any procedures which are experimental
- Description of any reasonably foreseeable risks or discomforts to the Subject
- Description of any benefits to the Subject or others reasonably expected from research. If no benefit is expected Subject should be made aware of this.
- Disclosure of specific appropriate alternative procedures or therapies available to the Subject.
- Statement describing the extent to which confidentiality of records identifying the Subject will be maintained and who will have access to Subject's medical records
- Trial statement(s) and the probability for random assignment to each treatment (for randomized trials)
- Compensation and/or treatment(s) available to the Subject in the event of a trial-related injury
- An explanation about whom to contact for trial related queries, rights of Subjects and in the event of any injury
- The anticipated prorated payment, if any, to the Subject for participating in the trial
- Subject's responsibilities on participation in the trial
- Statement that participation is voluntary and that refusal to participate will not involve any penalty or loss of benefits to which the Subject is otherwise entitled

1.2 Additional elements, which may be required

- Statement of foreseeable circumstances under which the Subject's participation may be terminated by the Investigator without the Subject's consent
- Additional costs to the Subject that may result from participation in the study
- The consequences of a Subject's decision to withdraw from the research and procedures for orderly termination of participation by Subject
- Statement that the Subject or Subject's representative will be notified in a timely manner if significant new findings develop during the course of the research which may affect the Subject's willingness to continue participation will be provided
- A statement that the particular treatment or procedure may involve risks to the Subject (or to the embryo or fetus, if the Subject is or may become pregnant), which are currently unforeseeable.
- Approximate number of Subjects enrolled in the study

2. Format of informed consent form for Subjects participating in a clinical trial

2446 G1/03 - 8

Informed Consent form to participate in a clinical trial

Study Title: _____

Study Number: _____

Subject Initials: _____ Subject Name: _____

Date of Birth: _____ Investigator's Name: _____

Please initial box
(Subject)

- 1 I confirm that I have read and understood the information sheet dated ____ for []
the above study and have had the opportunity to ask questions.
- 2 I understand that my participation in the study is voluntary and that I am free []
to withdraw at any time, without giving any reason, without my medical care
or legal rights being affected.
- 3 I understand that the Sponsor of the clinical trial, others working on the []
Sponsor's behalf, the Ethics Committee and the regulatory authorities will not
need my permission to look at my health records both in respect of the current
study and any further research that may be conducted in relation to it, even if
I withdraw from the trial. I agree to this access. However, I understand that
my identity will not be revealed in any information released to third parties or
published.
- 4 I agree not to restrict the use of any data or results that arise from this study. []
- 5 I agree to take part in the above study. []

Signature of the Subject/Legally Acceptable Representative: _____ Date: ____/____/____

Subject Name: _____

Signature of the Investigator: _____ Date: ____/____/____

Study Investigator's Name: _____

Signature of the Witness _____ Date: ____/____/____

Name of the Witness: _____

Appendix VII**STRUCTURE, CONTENTS AND FORMAT FOR CLINICAL STUDY REPORTS****1. Title Page:**

This page should contain information about the title of the study, the protocol code, name of the investigational product tested, development Phase, indication studied, a brief description of the trial design, the start and end date of patient accrual and the names of the Sponsor and the participating Institutes (Investigators).

2. Study Synopsis (1 to 2 pages): A brief overview of the study from the protocol development to the trial closure should be given here. This section will only summarize the important conclusions derived from the study.

3. Statement of compliance with the 'Guidelines for Clinical Trials on Pharmaceutical Products in India - GCP Guidelines' issued by the Central Drugs Standard Control Organization, Ministry of Health, Government of India.

4. List of Abbreviations and Definitions

5. Table of contents

6. Ethics Committee:

This section should document that the study was conducted in accordance with the ethical principles of Declaration of Helsinki. A detailed description of the Ethics Committee constitution and date(s) of approvals of trial documents for each of the participating sites should be provided. A declaration should state that EC notifications as per Good Clinical Practice Guidelines issued by Central Drugs Standard Control Organization and Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects, issued by Indian Council of Medical Research have been followed.

7. Study Team:

Briefly describe the administrative structure of the study (Investigators, site staff, Sponsor/ designates, Central laboratory etc.).

8. Introduction:

A brief description of the product development rationale should be given here.

9. Study Objective:

A statement describing the overall purpose of the study and the primary and secondary objectives to be achieved should be mentioned here.

10. Investigational Plan:

This section should describe the overall trial design, the Subject selection criteria, the treatment procedures, blinding / randomization techniques if any, allowed/ disallowed concomitant treatment, the efficacy and safety criteria assessed, the data quality assurance procedures and the statistical methods planned for the analysis of the data obtained.

11. Trial Subjects

A clear accounting of all trial Subjects who entered the study will be given here. Mention should also be made of all cases that were dropouts or protocol deviations. Enumerate the patients screened, randomised, and prematurely discontinued. State reasons for premature discontinuation of therapy in each applicable case.

12. Efficacy evaluation

The results of evaluation of all the efficacy variables will be described in this section with appropriate tabular and graphical representation. A brief description of the demographic characteristics of the trial patients should also be provided along with a listing of patients and observations excluded from efficacy analysis.

13. Safety Evaluation

This section should include the complete list all adverse events (serious and non - serious) (see Appendix XI). The comparison of adverse events across study groups may be presented in a tabular or graphical form. This section should also give a brief narrative of all important events considered related to the investigational product.

14. Discussion and overall Conclusion

Discussion of the important conclusions derived from the trial and scope for further development.

15. List of References

16. Appendices

List of Appendices to the Clinical Trial Report

- a. Protocol and amendments
- b. Specimen of Case Record Form
- c. Investigator contact list
- d. Patient data listings
- e. List of trial participants treated with investigational product
- f. Discontinued participants
- g. Protocol deviations
- h. CRFs of cases involving death and life threatening adverse event cases
- i. Publications from the trial
- j. Important publications referenced in the study
- jl. Audit certificate, if available
- m. Investigator's certificate that he/she has read the report and that the report accurately describes the conduct and the results of the study.

Appendix VIII

FIXED DOSE COMBINATIONS (FDCs)

Fixed Dose Combinations refer to products containing one or more active ingredients used for a particular indication(s). FDCs can be divided into the following groups and data required for approval for marketing is described below:

- (a) The first group of FDCs includes those in which one or more of the active ingredients is a new drug. For such FDCs to be approved for marketing data to be submitted will be similar to data required for any new drug (including clinical trials) [see rule 122E, item (a)].
- (b) The second group FDCs includes those in which active ingredients already approved/ marketed individually are combined for the first time, for a particular claim and where the ingredients are likely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature [see rule 122E, item (c)]. If clinical trials have been carried out with the FDC in other countries, reports of such trials should be submitted. If the FDC is marketed abroad, the regulatory status in other countries should be stated. (see Appendix I, item 9).

For marketing permission, appropriate chemical and pharmaceutical data will be submitted.

In case such a combination is not marketed anywhere in the world but these drugs are already in use concomitantly (not as an FDC but individually) for the said claim, marketing permission may be granted based on chemical and pharmaceutical data. Data showing the stability of the proposed dosage form will also have to be submitted.

For any other such FDCs, clinical trials may be required. For obtaining permission to carry out clinical trials with such FDCs a summary of available pharmacological, toxicological and clinical data on the individual ingredients should be submitted, along with the rationale for combining them in the proposed ratio. In addition, acute toxicity data (LD 50) and pharmacological data should be submitted on the individual ingredients as well as their combination in the proposed ratio.

- (c) The third group of FDCs includes those which are already marketed, but in which it is proposed either to change the ratio of active ingredients or to make a new therapeutic claim. For such FDCs, the appropriate rationale including published reports (if any) should be submitted to obtain marketing permission. Permission will be granted depending upon the nature of the claim and data submitted.

- (d) The fourth group of FDC includes those whose individual active ingredients (or drugs from the same class) have been widely used in a particular indication(s) for years, their concomitant use is often necessary and no claim is proposed to be made other than convenience. It will have to be demonstrated that the proposed dosage form is stable and the ingredients are unlikely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature.

No additional animal or human data are generally required for these FDCs, and marketing permission may be granted if the FDC has an acceptable rationale.

Appendix IX

STABILITY TESTING OF NEW DRUGS

Stability testing is to be performed to provide evidence on how the quality of a drug substance or formulation varies with time under the influence of various environmental factors such as temperature, humidity and light, and to establish shelf life for the formulation and recommended storage conditions.

Stability studies should include testing of those attributes of the drug substance that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. In case of formulations the testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes, preservative content (e.g., antioxidant, antimicrobial preservative), and functionality tests (e.g., for a dose delivery system).

Validated stability-indicating analytical procedures should be applied. For long term studies, frequency of testing should be sufficient to establish the stability profile of the drug substance.

In general, a drug substance should be evaluated under storage conditions that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture. The storage conditions and the length of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment and subsequent use.

Stress testing of the drug substance should be conducted to identify the likely degradation products, which in turn establish the degradation pathways, evaluate the intrinsic stability of the molecule and validate the stability indicating power of the analytical procedures used. The nature of the stress testing will depend on the individual drug substance and the type of formulation involved.

Stress testing may generally be carried out on a single batch of the drug substance. It should include the effect of temperatures, humidity where appropriate, oxidation, and photolysis on the drug substance.

Data should be provided for (a) Photostability on at least one primary batch of the drug substance as well as the formulation, as the case may be and (b) the susceptibility of the drug substance to hydrolysis across a wide range of pH values when in solution or suspension.

Long-term testing should cover a minimum of 12 months' duration on at least three primary batches of the drug substance or the formulation at the time of submission and should be continued for a period of time sufficient to cover the proposed shelf life. Accelerated testing should cover a minimum of 6 months duration at the time of submission.

In case of drug substances, the batches should be manufactured to a minimum of pilot scale by the same synthetic route and using a method of manufacture that simulates the final process to be used for production batches. In case of formulations, two of the three batches should be at least pilot scale and the third one may be smaller. The manufacturing process(es) used for primary batches should simulate that to be applied to production batches and should provide products of the same quality and meeting the same specifications as that intended for marketing.

The stability studies for drug substances should be conducted either in the same container - closure system as proposed for storage and distribution or in a container - closure system that simulates the proposed final packaging. In case of formulations, the stability studies should be conducted in the final container - closure system proposed for marketing.

Stability Testing of new drug substances and formulations

Study conditions for drug substances and formulations intended to be stored under general conditions

Study	Study conditions	Duration of study
-------	------------------	-------------------

Long term	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
-----------	---------------------------	-----------

Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months
-------------	---------------------------	----------

If at any time during 6 months' testing under the accelerated storage condition, such changes occur that cause the product to fail in complying with the prescribed standards, additional testing under an intermediate storage condition should be conducted and evaluated against significant change criteria.

Study conditions for drug substances and formulations intended to be stored in a refrigerator

Study	Study conditions	Duration of study
-------	------------------	-------------------

Long term	5°C ± 3°C	12 months
-----------	-----------	-----------

Accelerated	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 months
-------------	---------------------------	----------

Study conditions for drug substances and formulations intended to be stored in a freezer

Study	Study conditions	Duration of study
-------	------------------	-------------------

Long term	- 20°C ± 5°C	12 months
-----------	--------------	-----------

Drug substances intended for storage below -20°C shall be treated on a case-by-case basis.

Stability testing of the formulation after constitution or dilution, if applicable, should be conducted to provide information for the labeling on the preparation, storage condition, and in-use period of the constituted or diluted product. This testing should be performed on the constituted or diluted product through the proposed in-use period.

Appendix X

CONTENTS OF THE PROPOSED PROTOCOL FOR CONDUCTING CLINICAL TRIALS IN INDIA

i. Title Page

- Full title of the clinical study,
- protocol number, along with protocol version number
- complete name and address of the Sponsor

list of the Investigators who are conducting the study, their respective institutional affiliations and site locations, as well as the name(s) of clinical laboratories and other departments and/or facilities participating in the study. The IND name/number of the investigational drug

ii. Table of Contents

A complete Table of Contents including a list of all Appendices.

1. Background and Introduction

- Preclinical experience
- Clinical experience

Previous clinical work with the new drug should be reviewed here and a description of how the current protocol extends existing data should be provided. If this is an entirely new indication, how this drug was considered for this should be discussed. Relevant information regarding pharmacological, toxicological and other biological properties of the drug/biologic/medical device, and previous efficacy and safety experience should be described.

2. Study Rationale

This section should describe a brief summary of the background information relevant to the study design and protocol methodology. The reasons for performing this study in the particular population included by the protocol should be provided.

3. Study Objective(s) (primary as well as secondary) and their logical relation to the study design.

4. Study Design

- Overview of the Study Design: Including a description of the type of study (i.e., double-blind, multicentre, placebo controlled, etc.), a detail of the specific treatment groups and number of study Subjects in each group and investigative site, Subject number assignment, and the type, sequence and duration of study periods.
- A brief description of the methods and procedures to be used during the study.
- Discussion of Study Design: This discussion details the rationale for the design chosen for this study.

5. Study Population: the number of Subjects required to be enrolled in the study at the investigative site and by all sites along with a brief description of the nature of the Subject population required is also mentioned.

6. Subject Eligibility

- Inclusion Criteria
- Exclusion Criteria

7. Study Assessments – plan, procedures and methods to be described in detail

8. Study Conduct stating the types of study activities that would be included in this section would be: medical history, type of physical examination, blood or urine testing, electrocardiogram (ECG), diagnostic testing such as pulmonary function tests, symptom measurement, dispensation and retrieval of medication, Subject cohort assignment, adverse event review, etc.

Each visit should be described separately as Visit 1, Visit 2, etc.

Discontinued Subjects: Describes the circumstances for Subject withdrawal, dropouts, or other reasons for discontinuation of Subjects. State how drop outs would be managed and if they would be replaced. Describe the method of handling of protocol waivers, if any. The person(s) who approves all such waivers should be identified and the criteria used for specific waivers should be provided.

Describes how protocol violations will be treated, including conditions where the study will be terminated for non-compliance with the protocol.

9. Study Treatment

- Dosing schedule (dose, frequency, and duration of the experimental treatment) Describe the administration of placebos and/or dummy medications if they are part of the treatment plan. If applicable, concomitant drug(s), their doses, frequency, and duration of concomitant treatment should be stated.
- Study drug supplies and administration: A statement about who is going to provide the study medication and that the investigational drug formulation has been manufactured following all regulations. Details of the product stability, storage requirements and dispensing requirements should be provided.
- Dose modification for study drug toxicity: Rules for changing the dose or stopping the study drug should be provided.
- Possible drug interactions
- Concomitant therapy: The drugs that are permitted during the study and the conditions under which they may be used are detailed here. Describe the drugs that a Subject is not allowed to use during parts of or the entire study. If any washout periods for prohibited medications are needed prior to enrollment, these should be described here.
- Discontinuation from study treatment: The specific reasons from early discontinuation from the study (viz. discontinuation due to treatment failure (with a description of what would constitute treatment failure) or discontinuation due to other causes (e.g., adverse events, withdrawal of consent, etc.).
- Blinding procedures: A detailed description of the blinding procedure if the study employs a blind on the Investigator and/or the Subject
- Unblinding procedures: If the study is blinded, the circumstances in which unblinding may be done and the mechanism to be used for unblinding should be given

10. Adverse Events (See Appendix XI): Description of expected adverse events should be given. Procedures used to evaluate an adverse event should be described.

11. Ethical Considerations: Give the summary of:

- Risk/benefit assessment:
- Ethics Committee review and communications
- Informed consent process
- Statement of Subject confidentiality including ownership of data and coding procedures

12. Study Monitoring and Supervision: A description of study monitoring policies and procedures should be provided along with the proposed frequency of site monitoring visits, and who is expected to perform monitoring.

Case Record Form (CRF) completion requirements, including who gets which copies of the forms and any specifics required in filling out the forms CRF correction requirements, including who is authorized to make corrections on the CRF and how queries about study data are handled and how errors, if any, are to be corrected should be stated. Investigator study files, including what needs to be stored following study completion should be described.

13. Investigational Product Management

- Give Investigational product description and packaging (stating all ingredients and the formulation of the investigational drug and any placebos used in the study)
- The precise dosing required during the study
- Method of packaging, labeling, and blinding of study substances
- Method of assigning treatments to Subjects and the Subject identification code numbering system
- Storage conditions for study substances
- Investigational product accountability: Describe instructions for the receipt, storage, dispensation, and return of the investigational products to ensure a complete accounting of all investigational products received, dispensed, and returned/destroyed.
- Describe policy and procedure for handling unused investigational products.

14. Data Analysis:

Provide details of the statistical approach to be followed including sample size, how the sample size was determined, including assumptions made in making this determination, efficacy endpoints (primary as well as secondary) and safety endpoints.

Statistical analysis: Give complete details of how the results will be analyzed and reported along with the description of statistical tests to be used to analyze the primary and secondary endpoints

defined above. Describe the level of significance, statistical tests to be used, and the methods used for missing data; method of evaluation of the data for treatment failures, non-compliance, and Subject withdrawals; rationale and conditions for any interim analysis if planned. Describe statistical considerations for Pharmacokinetic (PK) analysis, if applicable.

15. Undertaking by the Investigator (see Appendix IV)

16. Appendices: Provide a study synopsis, copies of the informed consent documents (patient information sheet, informed consent form etc.); CRF and other data collection forms; a summary of relevant pre-clinical safety information and any other documents referenced in the clinical protocol."

[F. No. X-11014/1/2003-DMS & PFA]

DEEPAK GUPTA, Jt. Secy.

Foot note.—The Principal Rules were published in the Official Gazette *vide* notification No. F. 28-10/45-H (1), dated the 21st December, 1945 and last amended *vide* G.S.R. 528(E) dated the 8-7-2003.